

Prise en charge du patient transplanté d'organe : visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques

Sarah Glock

▶ **To cite this version:**

Sarah Glock. Prise en charge du patient transplanté d'organe : visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732678

HAL Id: hal-01732678

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732678

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

31 mai 2013,

sur un sujet dédié à :

PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRANSPLANTÉ D'ORGANE : VISIONS CROISÉES DES PHARMACIENS D'OFFICINE ET DES PATIENTS ET MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sarah GLOCK**

née le 10 juin 1987 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	M. le Professeur Pierre LABRUDE,	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme le Docteur Emmanuelle BOSCHETTI,	Pharmacien hospitalier au CHU Nancy
	Mme le Docteur Anne-Marie JANKOWSKI,	Pharmacien d'officine à Rozérieulles
	Mme le Professeur Michèle KESSLER,	Néphrologue au CHU Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biologie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE

Vous me faites aujourd'hui l'honneur de vous intéresser à ce travail et de présider mon jury. Vous nous avez dispensé vos enseignements lors du cursus pharmaceutique et lors du D.U. d'orthopédie avec passion. Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus vifs remerciements.

A ma directrice de thèse,

Madame Emmanuelle BOSCHETTI

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail. Votre gentillesse, vos nombreux encouragements, vos judicieux conseils et votre disponibilité m'ont été précieux. Que mon travail témoigne de ma sincère gratitude.

A mes juges,

Madame Anne-Marie JANKOWSKI

Je vous remercie de votre soutien tout au long de mes années d'études ainsi que de m'avoir transmis votre passion pour le métier de pharmacien d'officine. Votre écoute, vos conseils tant professionnels que personnels et votre soutien m'ont permis d'avancer et de me construire professionnellement. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Professeur Michèle KESSLER

Je vous remercie d'avoir si spontanément accepté de juger ce travail. Votre pratique professionnelle au sein du service de néphrologie au CHU de Nancy fait de vous une personne de choix pour juger ma thèse. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A mes parents : Isabelle et Jean,

Je vous remercie de m'avoir laissé la liberté de choisir mon chemin, de m'avoir encouragé tout au long de mon cursus pharmaceutique et de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions qui soient. Vous avez stressé autant que moi pendant toutes ces sessions d'examens mais vous avez toujours cru en moi. Maman, merci pour tous tes petits plats. Cette réussite est aussi la vôtre. Avec tout mon amour.

A mon frère : Alexandre,

Pour nos souvenirs d'enfance, nos rigolades et nos bagarres. Que nos différences continuent de faire notre force et parce que quand on veut très fort quelque chose, on finit toujours par y arriver. Je te souhaite le meilleur.

A mes grands parents : Anne-Marie et Frédéric,

Vous avez suivi avec intérêt chacune de mes années d'étude et m'avez toujours encouragée. Papi, merci de m'avoir transmis ta fibre scientifique. Avec toute mon affection.

A mon fiancé : Clément,

Je te remercie d'avoir toujours été présent à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments, de ton soutien infaillible toutes ses années et de tes nombreux encouragements. Pour les moments de bonheur passés ensemble et surtout ceux à venir. Tu me rends plus forte chaque jour. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

A mes oncles, tantes et cousines,

Malgré les kilomètres qui nous séparent, je sais que je peux compter sur votre soutien.

A mes beaux parents : Michèle et Jean-Pierre,

Vous m'avez accueillie si gentiment dans votre famille. Merci pour vos encouragements et votre présence.

A mes amis de longues dates, Mylène, Pierre-Olivier, Arnaud, Caroline, Malik, Maxime, Laurent,

Que vous soyez encore à Metz ou aux quatre coins de la France, merci pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble et j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

A mes amis de la faculté, ma binôme Audrey, Anne-Laure, Anne-Sophie, Arnaud, Elodie, Estelle, Julie, et tous ceux que je n'ai pas cités,

Pour tous ces bons moments à la faculté et en dehors, pour tous ces fous rires et ces soirées, je vous remercie.

A monsieur Denis JANKOWSKI,

Votre suivi, vos conseils et votre disponibilité m'ont été précieux tout au long de ce travail. Votre expérience professionnelle a permis de l'enrichir. Je vous remercie de m'avoir offert ma première expérience professionnelle. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

A tous mes amis par alliance,

Merci pour toutes ces soirées passées ensemble et toutes celles à venir.

A toute l'équipe de la Pharmacie JANKOWSKI de Rozérieulles,

Avec qui j'ai commencé dans le domaine de l'officine sur d'excellentes bases, professionnelles et humaines. Merci pour votre accueil chaleureux et de m'avoir transmis une partie de votre savoir.

A tous les patients qui ont participé à mon étude,

Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes questionnaires.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 7

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX 13

TABLE DES ANNEXES 15

INTRODUCTION 16

PARTIE I :

GÉNÉRALITÉS SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES 18

A. ÉPIDÉMIOLOGIE 19

B. DEUX TYPES DE DONNEURS 22

C. LE FUTUR GREFFE D'ORGANE 28

D. CAS DE LA TRANSPLANTATION RENALE 29

1. Taux de prélèvement rénal et liste d'attente 30
2. Comparaison du coût de la prise en charge d'un insuffisant rénal chronique terminal et d'un greffé rénal en France 37

E. LES DIFFÉRENTS TYPES DE REJET 39

F. CLASSES PHARMACOLOGIQUES 41

1. Traitement préventif du rejet 42
2. Traitement d'induction / curatif du rejet 51
3. Cas des médicaments immunosuppresseurs génériques 53
4. Traitements complémentaires 54

G. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES 55

1. Les protocoles d'immunosuppression 55
2. Quand aborder la notion de traitement anti-rejet avec le patient ? 56
3. Pourrait-on un jour arrêter de prendre son traitement immunosuppresseur ? 58

H. PRÉVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE 59

1. Hypertension artérielle 59
2. Les dyslipidémies 60
3. Le diabète de novo post-transplantation 60

I. LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES 61

J. PROPHYLAXIE ET SUIVI DU PATIENT TRANSPLANTÉ 62

K. CONSEILS A L'OFFICINE AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS 66

PARTIE II :

PHARMACIENS D'OFFICINES ET PATIENTS GREFFÉS D'ORGANE(S) : QUELS RESSENTIS VIS-A-VIS DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ? 68

A. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 69

B. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....70

C. RÉSULTATS DES QUESTIONNAIRES 72

1. Répartition par officine des patients transplantés d'organe(s)..... 73
2. Médicaments immunosuppresseurs dispensés en ville 76
3. Dossier pharmaceutique et patients greffés 79
4. Gestion des interactions médicamenteuses : Points de vue des pharmaciens d'officines et des patients transplantés 85
5. L'officine : un lieu de formation et d'information du patient..... 89
6. L'Education Thérapeutique du Patient 104
7. Gestion du stock des médicaments anti-rejet à l'officine 109
8. Gestion des médicaments anti-rejet par les patients greffés..... 111

D. SYNTHÈSE DES POINTS IMPORTANTS 117

PARTIE III :

COMMENT FORMER ET INFORMER LE PATIENT GREFFÉ D'ORGANE : PLACE DES ENTRETIENS DE SUIVI PHARMACEUTIQUES..... 120

A. L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS 121

1. Prendre un traitement médicamenteux au long cours, un défi ? 121
2. Mesure de l'adhésion chez le patient transplanté 123
3. Les facteurs qui influencent l'adhésion 124
4. Le logiciel SITO, un programme éducatif pour les patients transplantés d'organes..... 125

B. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT 127

C. LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMMUNICATIONS.....132

D. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES 135

1. Le pharmacien d'officine, véritable accompagnant des patients..... 135
2. Modalités pratiques pour la réalisation d'entretiens à l'officine 136
3. Quelles sont les informations à donner ?..... 139
4. Contenu du premier entretien de suivi pharmaceutique..... 140
5. Contenu des entretiens pharmaceutiques suivants..... 142

E. OUTILS CRÉÉS POUR LE BON DÉROULEMENT D'UN ENTRETIEN DE SUIVI PHARMACEUTIQUE 143

- Jeu de cartes créé : **Le patient greffé face aux situations du quotidien** 144
- Fiche conseil Atelier médicament : **Vous êtes greffé et prenez du Cellcept®** 149
- Fiche conseil Atelier médicament : **Vous êtes greffé et prenez du Prograf®**.....151
- Fiche conseil Atelier médicament : **Vous êtes greffé et prenez du Néoral®**.....153
- Fiche conseil Atelier médicament : **Vous êtes greffé et prenez du Cortancyl® ou Solupred® (prednisone ou prednisolone)**.....155
- Fiche conseil Atelier diététique : **Vous êtes sous corticothérapie et devez suivre un régime hyposodé, mais qu'est-ce que cela veut dire concrètement?**.....156
- Support éducatif Atelier médicament : **Modalités d'administration à respecter avec les médicaments immunosuppresseurs**.....159
- Support éducatif : **Les dix règles d'or du patient greff**é.....160

CONCLUSION..... 161

ANNEXES..... 163

BIBLIOGRAPHIE 177

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Répartition des greffes réalisées en 2011 19
Figure 2 : Evolution des liens entre donneurs et receveurs entre 2004 et 2010..... 23
Figure 3 : Nombre de donneurs en état de mort encéphalique prélevés pour mille décès hospitaliers en 2011 25
Figure 4 : Taux d'opposition par région au prélèvement d'organes en 2011..... 27
Figure 5 : Taux de prélèvement rénal sur donneurs d'organes en 2011 30
Figure 6 : Taux d'accès à la greffe rénale en 2011 selon la région de domicile 31
Figure 7 : Médiane du temps d'attente des patients sur liste d'attente d'une greffe rénale..... 33
Figure 8 : Nombre de nouveaux patients inscrits sur la liste d'attente pour une greffe rénale selon leur région de domicile..... 34
Figure 9 : Taux de survie du greffon rénal selon son origine (donneur vivant ou décédé)..... 35
Figure 10 : Evolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur de 1987 à 2009..... 36
Figure 11 : Répartition géographique des officines qui ont moins de 4 patients greffés d'organes..... 73
Figure 12 : Répartition géographique des officines qui comptent entre 4 et 8 patients greffés d'organes..... 74
Figure 13 : Répartition géographique des officines ayant plus de 8 patients greffés d'organes. 74
Figure 14 : Proportion des médicaments immunosuppresseurs dispensés en officine 76
Figure 15 : Proportion des personnes en officine qui pensent que les patients greffés doivent avoir leur dossier pharmaceutique activé. 80
Figure 16 : Nombre de pharmaciens et de préparateurs en officine qui consultent le dossier pharmaceutique s'il est activé..... 81
Figure 17 : Nombre de pharmaciens et de préparateurs en officine qui propose aux patients greffés d'organes d'activer leur dossier pharmaceutique s'il ne l'est pas..... 82
Figure 18 : Nombre d'interactions médicamenteuses constatées chez des patients greffés..... 85
Figure 19 : Gestion des interactions médicamenteuses détectées par les officinaux 86
Figure 20 : Nombre de patients qui pensent à signaler qu'ils sont greffés quand ils rencontrent un nouveau professionnel de santé..... 88
Figure 21 : Proportion des questions posées au comptoir par les patients greffés d'organes..... 90
Figure 22 : Points faibles dans la qualité de la prise en charge officinale du patient greffé..... 93
Figure 23 : Nombre de réponses concernant les modalités de prise des médicaments transmises par le pharmacien d'officine..... 95
Figure 24 : Nombre de réponses concernant les aliments et médicaments à éviter cités par le pharmacien d'officine..... 96
Figure 25 : Nombre de réponses concernant le souhait du patient greffé de se voir établir un plan de prise par son pharmacien..... 96
Figure 26 : Nombre de réponses concernant le souhait du patient greffé de se voir remettre des documents sur ses médicaments anti-rejet..... 97
Figure 27 : Les différentes sources d'informations privilégiées par le personnel officinal 99
Figure 28 : Nombre de pharmacien d'officine qui acceptent de participer à un programme d'éducation thérapeutique concernant les patients greffés. 105

Figure 29 : Ressenti des pharmaciens d'officine concernant leur niveau de formation pour animer des séances d'éducation thérapeutique. 106
Figure 30 : Taux des différents niveaux de formation en ETP du personnel officinal 108
Figure 31 : Nombre de réponses des personnes greffées concernant la gestion du stock de leurs médicaments anti-rejet par leur pharmacien d'officine 110
Figure 32 : Nombre de personnes greffées qui oubli de prendre ses médicaments 112
Figure 33 : Nombre de personnes greffées qui a mis en place des techniques pour limiter les oublis de prise médicamenteuses 113

Tableau 1 : Dépenses moyennes de l'Assurance Maladie par patient dialysé ou greffé rénal 38
Tableau 2 : Nombre de réponses concernant les immunosuppresseurs dispensés en officine 76
Tableau 3 : Nombre de réponses concernant l'utilité du dossier pharmaceutique 80
Tableau 4 : Nombre de réponses concernant la consultation du DP 81
Tableau 5 : Nombre de réponses concernant la proposition d'activation du DP 82
Tableau 6 : Nombre de patients greffés interrogés ayant activé leur dossier pharmaceutique 83
Tableau 7 : Nombre de patients greffés qui pensent que leur DP représente une sécurité complémentaire 84
Tableau 8 : Nombre de réponses concernant la gestion des interactions médicamenteuses 86
Tableau 9 : Nombre de patients greffés interrogés qui s'auto-médicamentent 88
Tableau 10 : Les sujets le plus souvent abordés par les patients greffés au comptoir 89
Tableau 11 : Nombre de réponses des patients greffés concernant leur contact de référence 92
Tableau 12 : Nombre de réponses selon la qualification professionnelle des personnes interrogées concernant la prise en charge à l'officine du patient transplanté d'organe 93
Tableau 13 : Les différentes sources d'informations privilégiées par le personnel officinal 98
Tableau 14 : Réponses des patients greffés interrogés sur le support qu'ils pensent le plus adapté pour s'informer 100
Tableau 15 : Nombre de patients greffés interrogés qui souhaiteraient participer à des séances à l'officine avec leur pharmacien 101
Tableau 16 : Réponses des patients greffés interrogés sur les thèmes qu'ils souhaitent aborder 103
Tableau 17 : Nombre de réponses concernant l'intervention du pharmacien au sein d'un groupe d'ETP 105
Tableau 18: Nombre de réponses concernant le ressenti du niveau de formation à l'ETP 106
Tableau 19 : Nombre de réponses concernant le niveau de formation en ETP du personnel officinal 107
Tableau 20 : Nombre de réponses concernant la gestion du stock à l'officine 109
Tableau 21 : Nombre de patients greffés ayant constamment une ordonnance sur eux 111
Tableau 22 : Nombre de patients greffés ayant constamment 24h de traitement sur eux 111
Tableau 23 : Réponses des patients sur la partie « quiz au quotidien » du questionnaire 114

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Retour sur 20 ans de greffe d'organes..... *164*

Annexe 2 : La chaîne du don à la greffe..... *165*

Annexe 3 : Lettre adressée aux pharmaciens d'officine..... *166*

Annexe 4 : Questionnaire « Prise en charge à l'officine du patient transplanté »..... *167*

Annexe 5 : Questionnaire « Prise en charge en pharmacie de ville du patient greffé d'organe »..... *171*

Annexe 6 : Greffes et Dons d'organes- Cespharm..... *175*

Annexe 7 : Grille des stades d'acceptation de la maladie..... *176*

INTRODUCTION

La transplantation d'organe est actuellement l'une des principales thérapeutiques pour des malades atteints de pathologies conduisant à une perte irréversible de la fonction d'organes vitaux. L'**augmentation des maladies chroniques** et le **vieillissement de la population** se traduisent par un accroissement des indications de transplantation. Au 31 décembre 2011, 49 087 personnes étaient porteuses d'un greffon fonctionnel en France. La **transplantation** constitue un bon exemple d'intégration de toutes les avancées en recherche fondamentale, biomédicale, clinique, technologique, épidémiologique, éthique, en sciences humaines et en santé publique. La technique de greffe a beau avoir accompli de grands progrès, elle se heurte toujours à un obstacle majeur, la question du rejet.

Pour conserver le greffon, les personnes transplantées vont devoir prendre des traitements **anti-rejet à vie** (pour prévenir le rejet ou le traiter). Ces médicaments doivent être pris à heures régulières, dans certaines conditions et les malades doivent respecter au quotidien des règles hygiéno-diététiques strictes. Au cours des trente dernières années, d'énormes progrès ont été accomplis dans le domaine des **traitements immunosuppresseurs**. Cependant, ils dépriment de manière globale l'immunité du patient, ce qui est la cause d'une fréquence accrue d'infections et de tumeurs.

Cette thèse aborde les points essentiels liés au traitement post greffe et donne des éléments pour la réalisation d'entretiens pharmaceutiques à l'officine.

- La première partie de mon travail s'appuie sur des études documentées sur les généralités des greffes en abordant dans un premier temps l'épidémiologie. Ensuite, nous présenterons les classes pharmacologiques des médicaments utilisés pour les traitements préventifs et curatifs du rejet. Enfin, nous verrons les stratégies thérapeutiques mises en place, le suivi biologique et clinique des patients greffés et les conseils à l'officine.

- La deuxième partie de mon travail est consacrée aux visions croisées, d'une part des pharmaciens d'officine et d'autre part des patients vis à vis des médicaments immunosuppresseurs, traitements complexes à dispenser ou à manipuler nécessitant une véritable expertise. Pour ce faire, deux questionnaires ont été distribués afin d'évaluer leurs difficultés, leurs connaissances ainsi que leurs attentes. Ces résultats ont été confrontés afin d'élaborer des solutions adaptées à chacune des parties.

La prise en charge de malades atteints de pathologies chroniques est souvent associée à une mauvaise observance entraînant une altération de la qualité de vie de ces patients ainsi qu'une augmentation des dépenses de santé. Éducation thérapeutique et entretien pharmaceutique sont des méthodes pédagogiques différentes mais complémentaires pour accompagner les patients dans l'appropriation de leur traitement. La pratique officinale semble être plus adaptée pour proposer des entretiens pharmaceutiques. En effet, des espaces de confidentialité naissent de plus en plus dans les officines et permettent aux pharmaciens de mener des entretiens de suivi pharmaceutiques avec les patients qui le souhaitent. L'entretien va au-delà de l'information et du simple conseil en visant l'acquisition de compétences par le patient. L'intérêt de développer cette pratique est de se pencher plus particulièrement sur un point clef de l'efficacité du traitement anti-rejet : l'observance. Le pharmacien, en dispensant chaque mois leur traitement aux patients, est un véritable professionnel de santé de proximité. Il semblait donc important qu'il intervienne dans la démarche d'appropriation par le patient de son traitement et des règles hygiéno-diététiques à adopter.

- Dans la troisième partie, sera donc envisagée la trame des entretiens pharmaceutiques que nous avons imaginée pour les pharmaciens d'officine et destinée aux patients greffés d'organe. Nous avons développé différents outils pédagogiques ou aide mémoires : un jeu de cartes, des fiches conseils concernant le traitement anti-rejet mais aussi les mesures hygiéno-diététiques à adopter. Ces supports sont destinés aux patients mais aussi aux pharmaciens pour mener l'entretien tout en s'attachant aux conceptions et aux connaissances des patients. En manipulant ces outils pédagogiques, le patient devient acteur de son apprentissage et il peut emporter les fiches conseils pour compléter les informations reçues à l'oral.

PARTIE I :

GÉNÉRALITÉS SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

A. ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2011, il y a eu 4 945 malades greffés dont 376 à partir d'un donneur vivant (Figure 1). On sait aujourd'hui greffer avec succès six organes différents. Le rein est le plus couramment greffé. Suivent le foie, le cœur, les poumons, le pancréas et des parties de l'intestin (1).

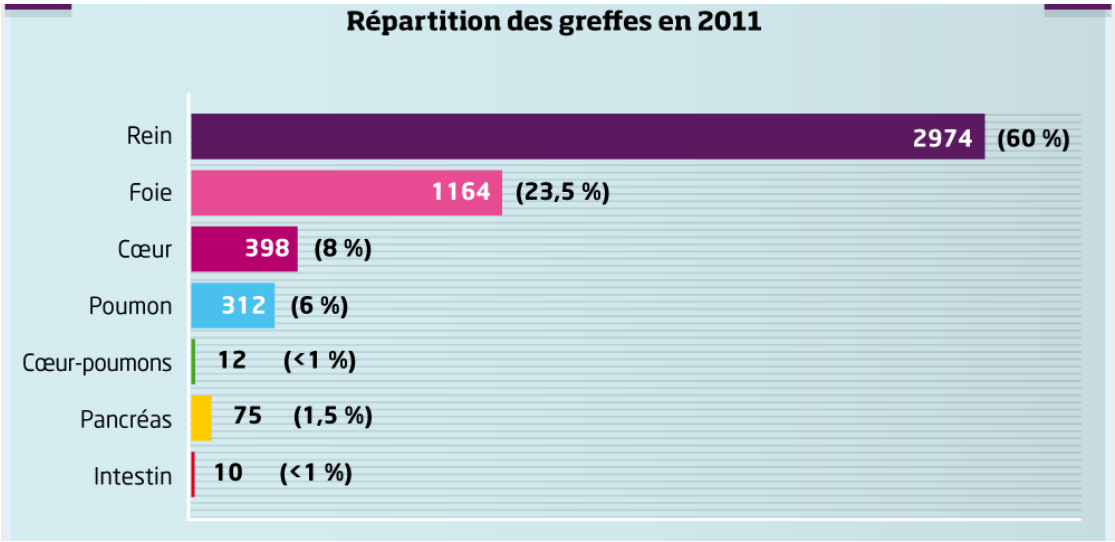


Figure 1 : Répartition des greffes réalisées en 2011

60,1 % de ces greffes étaient des greffes **rénales**, **23,5 %** étaient des greffes **hépatiques**, 8 % des greffes **cardiaques**, 6,3 % des greffes du **poumon**, 1,5 % des greffes du pancréas, 0,2 % des greffes cœur-poumons et 0,2 % des greffes de l'intestin.

L'Agence de la Biomédecine annonce une augmentation de plus de 5 % de greffes réalisées en 2011 par rapport à 2010 (4 945 greffes en 2011 et 4 708 greffes en 2010) et une légère augmentation de 1,6 % en 2012 (5 023 greffes d'organes réalisées en 2012). 2012 est la première année où l'on dépasse le cap des 5 000 greffes. Cette hausse s'explique par le plus grand nombre de prélèvements (+ 6,5 %) et leur meilleure efficacité. Le nombre de greffes ne permet toujours pas de répondre aux besoins croissants et le nombre de malades susceptibles de bénéficier d'une greffe d'organes ne cesse de progresser (16 371 en 2011 contre 15 675 en 2010).

L'activité de prélèvement d'organes progresse également avec +1,1 % et 1 589 donneurs prélevés en 2012 (contre 1 572 en 2011), tout comme l'activité de recensement des donneurs potentiels d'organes (+4 % par rapport à 2011). La greffe réalisée à partir de **donneurs vivants**, marginale en France jusqu'à la précédente révision des lois de bioéthique (2004), connaît un développement significatif depuis cette période. En décembre 2012, nous célébrions le **60ème anniversaire de la première greffe de rein à partir d'un donneur vivant** réalisée au monde (à Paris).

Le contrat de performance 2007-2010 signé entre les ministères de la Santé et du Budget et l'agence de la Biomédecine espérait atteindre les 5 000 greffes par an en 2010. Avec 2 ans de retard sur ces prévisions, le cap est atteint. Le 30 juillet dernier, un nouveau contrat de performance a été signé pour 2012-2017 et l'objectif est de 5 700 greffes d'organes d'ici 2015 avec une hausse de 5 % par an.

Le plan greffe 2012-2016 lancé officiellement par la ministre de la Santé le 7 mars 2012, **intervient un peu plus de dix ans après le premier plan**, qui couvrait la période 2000-2003. Il intervient aussi, et ce n'est pas anodin, dans l'élan donné par la discussion puis le vote de la loi de bioéthique : tous les parlementaires ont souligné de manière très forte l'importance pour notre pays du don et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques, pour des raisons de solidarité nationale et de santé publique.

Dans un contexte épidémiologique de vieillissement des donneurs, l'Agence de la Biomédecine s'est engagée à promouvoir les actions permettant d'assurer la qualité des greffons, notamment par le programme des machines de perfusion des greffons rénaux dont l'objectif premier est d'améliorer la qualité des greffons rénaux issus de donneurs âgés (dits à critères élargis). Les pharmaciens d'officine peuvent évoquer le don d'organe avec leur patientèle, ne serait ce qu'en leur donnant une brochure pour engager la réflexion sur le sujet afin que chacun puisse communiquer ses souhaits à sa famille (2).

Vous trouverez en *Annexe 1* un document intitulé « De 1991 à 2011, retour sur 20 ans de greffe d'organes en France ».

- ✓ <u>La greffe rénale</u>

Si des médecins expérimentent la greffe rénale dès le XIXème, c'est après la seconde guerre mondiale que la greffe rénale va focaliser l'attention de plusieurs équipes chirurgicales, aux Etats-Unis et en France notamment. La France va se distinguer en 1952 avec la première tentative de greffe à partir de donneur vivant. L'opération, réalisée à l'hôpital Necker par l'équipe du Professeur Jean Hamburger est un succès. Mais 21 jours après sa greffe, le jeune homme décède.

Le rein est de très loin l'organe le plus souvent greffé (60 % de la totalité des greffes effectuées en France). Elle est préconisée lorsque le rein fonctionne mal (insuffisance rénale) ou plus du tout (insuffisance rénale terminale). L'insuffisance rénale peut être traitée par dialyse, toutefois, seule la transplantation permet de recouvrer une vie normale. Près de 3 000 greffes de reins sont réalisées par an (2 976 en 2011) mais les besoins restent importants (3 884 nouveaux inscrits en 2011). Le développement du don entre vivants, qui ne concerne actuellement que 10 % des greffés (302 en 2011), permettrait d'améliorer l'accès à la greffe (1).

✓ La greffe hépatique

En 2011, 1 164 greffes de foie ont été réalisées, soit une augmentation de 6,5 % par rapport à l'année précédente et de + 45 % depuis le lancement du « plan greffe » en 2000. Les deux principales indications sont la cirrhose (52 %) et le cancer du foie ou « hépato-carcinome » (33 %). La greffe est aussi proposée pour certaines pathologies des canaux biliaires ou encore des hépatites fulminantes. Il y avait en France, fin 2011, 10 381 porteurs de ce type de greffon, soit presque le double d'il y a 10 ans (5 520). L'âge moyen des receveurs est ainsi passé de 45 à 50 ans. Les dons entre vivants demeurent très rares (14 en 2011) car **la greffe du foie entre vivants n'a pas montré de bénéfices réels** pour le receveur, tandis que les risques ne sont pas nuls pour le donneur (3).

✓ La greffe cardiaque

En 1967, le Pr Barnard tente la première greffe du cœur en Afrique du Sud. En 1968, c'est le Pr. Christian Cabrol qui réalise la première greffe cardiaque européenne, à Paris. Un an après la première greffe de cœur, 102 tentatives ont été réalisées dans le monde.

Le cœur est, après le rein et le foie, l'organe le plus transplanté en France. **En 2011, 398 patients** ont bénéficié **d'une greffe cardiaque** (+ 12 % par rapport à 2010). L'indication est l'insuffisance cardiaque sévère, une maladie dans laquelle le muscle cardiaque se révèle incapable d'assumer convenablement sa fonction de pompe. Aujourd'hui, certains greffés du cœur peuvent vivre plus de 20 ans avec leur greffon tout en voyageant, en ayant des enfants… La survie à un an tourne autour de 74 %, la survie à 5 ans, 65 %. Ces bons résultats conduisent à développer des transplantations chez des patients de plus en plus âgés. En 2011, 18 % des greffés du cœur avaient plus de 60 ans au moment de la greffe (3).

✓ La greffe pulmonaire

Le nombre de **greffés du poumon** est en augmentation. En cinq ans, il est passé de 182 (en 2006) à 312 (en 2011). En 2011 pour la première fois, le nombre de patients nouvellement inscrits en attente d'une greffe de poumon était pratiquement identique au nombre de bénéficiaires d'une greffe pulmonaire. C'est le seul organe pour lequel il n'y a plus de pénurie. L'insuffisance respiratoire, quelle qu'en soit l'origine, est la raison de la greffe pulmonaire. Trois maladies principales sont concernées : la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire (d'origine immunologique, toxique ou médicamenteuse) et enfin les maladies obstructives des voies aériennes dues le plus souvent au tabagisme, (BPCO ou broncho-pneumopathie chronique obstructive et emphysème). Elles comptent chacune pour un tiers des indications. Certaines maladies rares comme l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) nécessitent la greffe d'un bloc « cœur-poumon ». Ces greffes ont concerné 12 patients en 2011 (3).

B. DEUX TYPES DE DONNEURS

- Donneur vivant

Le don d'organe est **gratuit** et **anonyme**. La loi autorise le don et le prélèvement de ses organes de son vivant. C'est le cas par exemple du rein, d'un lobe hépatique ou d'un lobe pulmonaire (9). Un greffon issu d'un donneur vivant est de meilleure qualité et moins abimé qu'un greffon issu d'un donneur cadavérique, il garantit une **meilleure survie de l'organe**. Les règles de sécurité qui accompagnent le prélèvement sur un donneur vivant sont les mêmes que celles qui sont appliquées chez un donneur décédé. La greffe se pratique dans les mêmes conditions qu'une greffe d'organe prélevé sur un donneur décédé (3). **L'âge moyen des donneurs** continue de progresser pour atteindre **53,6 ans** en 2011. La part de ces donneurs âgés peut atteindre plus de 50 % comme en Lorraine, Pays de la Loire ou Poitou-Charentes (2).

Le donneur doit exprimer son consentement devant le président **du tribunal de grande instance** qui s'assure que **le consentement est libre et éclairé** et que le don est conforme aux conditions fixées par la loi. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli par tout moyen par le procureur de la République. Le consentement est révocable par tout moyen et à tout moment. Aucun prélèvement d'organe en vue de don ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Les **comités « donneur vivant »** ont été créés par la loi de bioéthique de 2004, afin de renforcer la protection des donneurs d'un point de vue éthique. Le donneur pressenti est ainsi convoqué par un comité donneur vivant, qui **vérifie la bonne compréhension de l'information reçue sur les risques et les conséquences éventuelles du prélèvement**, mais qui ne juge pas des éléments relevant de la décision médicale. Le comité s'assure également que le donneur vivant est libre de sa décision. Dans le cas du don de rein du vivant, la composition du comité donneur vivant définie par la loi est de cinq membres : trois médecins, un psychologue et une personne qualifiée en sciences humaines et sociales. Le comité donneur vivant n'a pas à justifier sa décision. Ses membres sont tenus au secret professionnel (4).

La loi du 29 juillet 1994 limite initialement le cercle des donneurs vivants aux **apparentés du premier degré** (parents, fratrie et enfants du receveur) et au conjoint en cas d'urgence. La **loi de bioéthique** du 6 août 2004 élargit le cercle des donneurs potentiels en autorisant les grands-parents du receveur, ses oncles ou tantes, ses cousin(e)s, le conjoint de son père ou de sa mère et, de façon plus générale, **toute personne apportant la preuve d'un lien affectif et stable depuis au moins deux ans avec le receveur** (5).

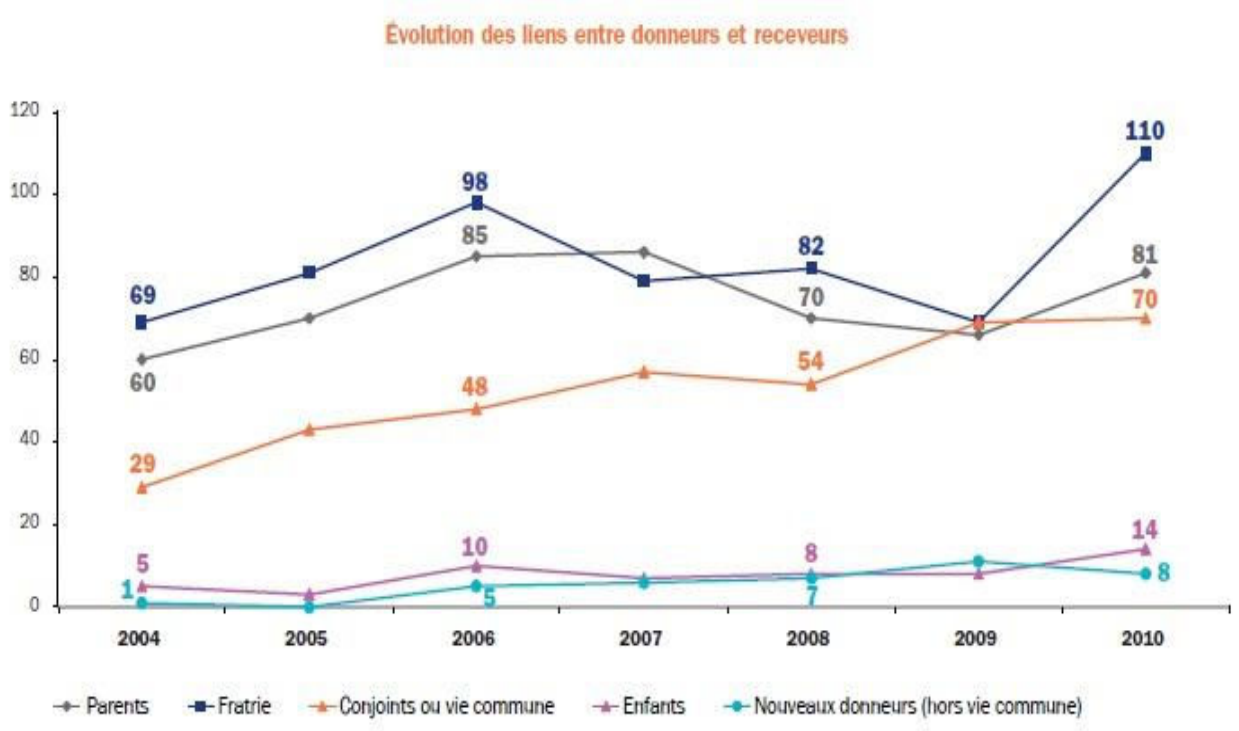


Figure 2 : Evolution des liens entre donneurs et receveurs entre 2004 et 2010

Depuis que la loi de bioéthique de 2004 a été votée, on note que les liens de conjoints ou vie commune ont plus que doublés (figure 2) (6).

L'Agence de la biomédecine est informée préalablement à la réalisation de tout prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques sur une personne vivante. Elle gère depuis 2004 un **répertoire relatif aux donneurs vivants d'organes**, qui recueille les données médicales concernant les suites opératoires et le **suivi à long terme** des donneurs vivants d'organes en France (au minimum un contrôle de la pression artérielle, et pour les donneurs de rein par exemple, il faut vérifier la fonction rénale et rechercher la présence d'albumine dans les urines. Une échographie rénale est pratiquée tous les deux ans).

Les **aspects psychologiques** du don sont complexes à appréhender. Certains travaux publiés récemment suggèrent que le don d'un organe ou d'une partie d'un organe, loin de compromettre l'équilibre psychologique du donneur, peut au contraire constituer une expérience très positive pour lui. Elle peut notamment renforcer l'estime de soi et/où contribuer à améliorer sa qualité de vie. Des **aspects sociologiques** commencent à apparaître et entrent également en jeu, dans la mesure où l'opération nécessaire au prélèvement du don a comme conséquence directe un retentissement immédiat sur la vie quotidienne de la personne qui s'y prête (hospitalisation, arrêt de travail, perte de revenus éventuels). Il y a aussi comme possible effet pervers des conséquences néfastes à plus long terme, à type de handicap social vis-à -vis notamment des primes d'assurance et des droits à prêts (7).

L'Agence de la biomédecine, qui a repris les missions de l'Etablissement français des Greffes (créé en 1994), est un **établissement public national de l'Etat** créé par la **loi de bioéthique du 6 août 2004**. Elle exerce ses missions dans les domaines du **prélèvement et de la greffe** d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. L'Agence de la biomédecine a plusieurs missions notamment (2) :

1) Elle met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Son rôle transversal le lui permet.
2) Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.
3) Elle agrée les praticiens intervenant dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine et assure une mission d'encadrement et de contrôle de ces activités.
4) Elle met à la disposition des professionnels de santé et du grand public les résultats et analyses des activités médicales dans les domaines qu'elle couvre.
5) Elle informe le Parlement et le gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques et propose les orientations et les mesures nécessaires.
6) Elle assure l'information sur le don d'organes, de tissus, de cellules et de gamètes (1).

- <u>Donneur décédé</u>

La transplantation peut être réalisée à partir d'un organe prélevé sur un **sujet en état de mort encéphalique** (après un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien). L'activité cérébrale est donc nulle, la fonction cardiorespiratoire étant maintenue artificiellement durant quelques heures dans un service de réanimation. Cela représente la **majorité des greffes en France**. Des analyses sont effectuées pour éliminer la présence d'une éventuelle maladie transmissible. Le sujet peut aussi être décédée d'un arrêt cardiaque auquel cas il faudra le prélever très rapidement si rien ne s'y oppose (8).

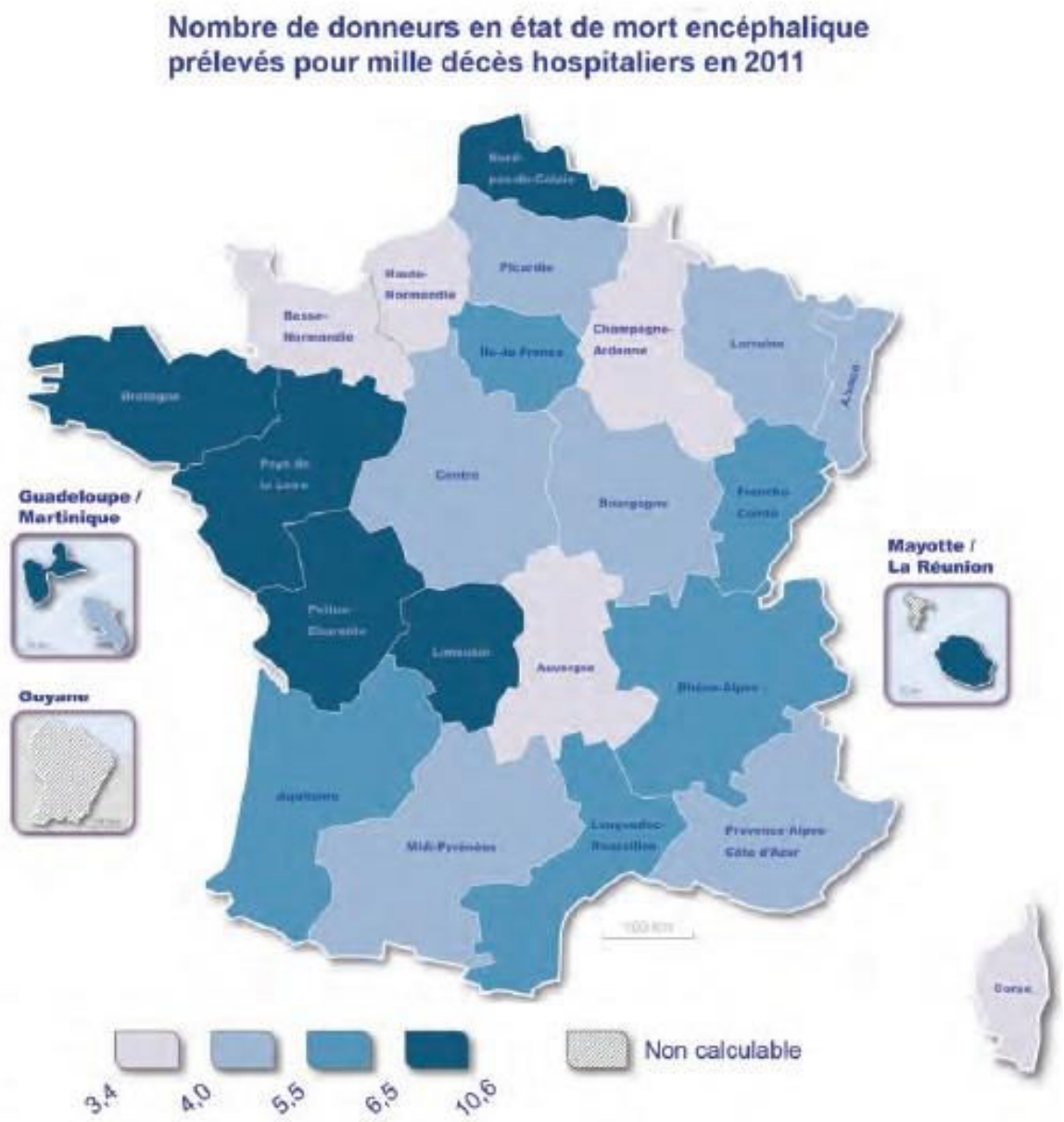


Figure 3 : Nombre de donneurs en état de mort encéphalique prélevés pour mille décès hospitaliers en 2011

Cette carte créée par l'Agence de biomédecine montre qu'en Lorraine par exemple, seules 4 personnes en état de mort encéphalique sont prélevées d'un ou de plusieurs organes pour mille décès hospitaliers (figure 3). On note aussi que les régions de l'ouest de la France arrivent à plus de 10 donneurs en état de mort encéphalique prélevés pour mille décès hospitaliers. Ce qui prouve que notre région (mais la France en général) pourrait largement doubler ce taux en gardant à l'esprit qu'il n'y a pas de centre de prélèvement partout, que chaque personne décédée en état de mort encéphalique ne peut pas forcément faire don de ses organes, etc…

Il existe un **registre national de refus** que les équipes de prélèvement consultent obligatoirement avant d'effectuer le prélèvement. Quand il y a un décès, les équipes médicales consultent les proches (sauf si le patient est inscrit sur le registre national du refus) pour savoir s'ils peuvent prélever un ou plusieurs organes**, près de 33 % des familles refusent**. La famille doit toujours donner son accord pour le prélèvement même si le défunt possédait une carte de donneur. Le nom du donneur ne peut être communiqué au receveur, et réciproquement. La famille du donneur peut cependant être informée des organes et tissus prélevés ainsi que du résultat des greffes (9).

Il y a une pénurie de greffons et malheureusement, la situation ne s'arrange pas car le nombre de personnes âgées et donc souvent malades augmente (en particulier le nombre d'insuffisants rénaux) **alors que le nombre de donneurs en état de mort encéphalique stagne depuis plusieurs années**. Pour inverser la tendance, il faudrait réussir à faire diminuer le taux de refus de prélèvement d'organes. **En 2011, 216 personnes sont mortes faute de greffon disponible** (tout organe confondu) (8).

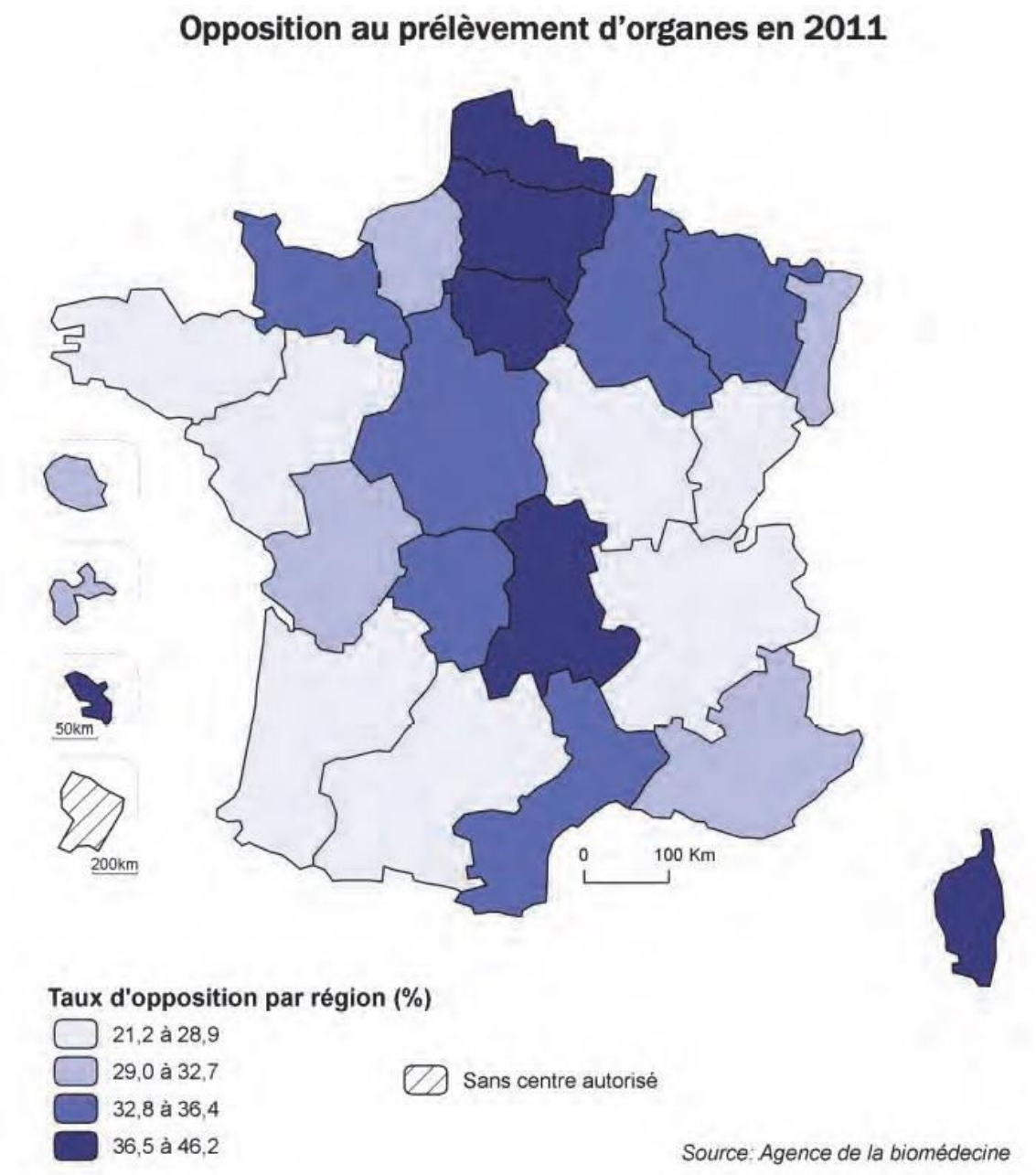


Figure 4 : Taux d'opposition par région au prélèvement d'organes en 2011

Dans certaines régions françaises **le taux d'opposition au prélèvement d'organes** est d'environ 21 % alors que dans d'autres régions, il peut atteindre plus de 46 % (Figure 4). Il est important de faire connaître sa décision à ses proches pour qu'ils n'aient pas à choisir pour soi si un drame arrivait un jour.

C. LE FUTUR GREFFE D'ORGANE

Avant la greffe et pour pouvoir être inscrit sur liste d'attente, le futur receveur bénéficie d'un bilan rigoureux : **risque ultérieur de récidive** de la pathologie sur le greffon (comme le risque de néphropathie sur un rein par exemple), **étude complète de l'état de santé**, **bilans infectieux** (*sérologies VIH, hépatites, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, toxoplasmose*...) et **immunologique**. Celui-ci a pour but de préciser les modalités d'appariement donneur-receveur (systèmes ABO et HLA) et donc de savoir s'il est candidat à la greffe (9).

Après, le médecin inscrit le malade sur la liste nationale d'attente de greffe gérée par l'Agence de la biomédecine. Du fait de la pénurie d'organes à greffer, l'attente peut durer des mois, parfois des années. A chaque fois qu'un greffon est disponible, il est attribué en priorité aux malades répondant aux critères d'urgence définis dans les règles d'attribution. Une priorité nationale est prévue pour les patients atteints de défaillance aiguë conduisant à un décès rapide (hépatites fulminantes par exemple), pour les enfants ou les patients ayant peu de chance d'accéder à un greffon du fait de leurs particularismes biologiques (10).

En cas d'incompatibilité entre le malade et le candidat au don, la loi révisée en juillet 2011 permet désormais de procéder à un don croisé : le receveur (receveur 1) bénéficie du don d'une autre personne (donneur 2) également en situation d'incompatibilité avec son receveur (receveur 2) qui lui bénéficie du don du premier donneur (donneur 1). Les deux opérations chirurgicales sont alors engagées simultanément, tout en respectant l'anonymat.

Vous trouverez en Annexe 2 « la chaine du don à la greffe » (3).

Les **contre-indications** à la transplantation d'organe(s) comprennent les maladies cardiovasculaires sévères, les **infections chroniques ou évolutives** (arbre respiratoire, appareil urinaire, os...) susceptibles de s'aggraver avec le traitement immunosuppresseur. En cas d'infection VIH, l'indication de transplantation dépend de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement anti-VIH. Les **pathologies malignes** constituent une contre-indication à la greffe jusqu'à ce que le patient soit considéré comme guéri. Il en est de même pour les **pathologies psychiatriques** qui rendent incertaine la prise du traitement immunosuppresseur (11).

D. CAS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

En 1952, en France, est réalisée la première transplantation du rein à partir d'un donneur vivant. La greffe rénale représente actuellement **60 % de toutes les greffes**. Au 31 décembre 2011, **32 362 personnes étaient porteuses d'un greffon rénal fonctionnel**. L'âge moyen des greffés est passé de 45 à 51 ans, celui des donneurs (vivants ou décédés) tourne autour de 51,5 ans. Il n'y a **pas de limite d'âge théorique à la greffe ou au don**, c'est l'état de l'organe qui compte.

Une transplantation rénale réussie est le traitement de l'IRC (insuffisance rénale chronique) le plus efficace en termes de **qualité de vie** (libère le patient de toutes les séances de dialyse) et de **survie**, loin devant la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse. Un rein correctement transplanté a une fonction 10 fois supérieure à la dialyse. Le manque de greffons contraint bon nombre de patients à être traités par dialyse (comme première méthode de suppléance) en attendant qu'un greffon soit disponible (11). Ce **gain de liberté et de qualité de vie** peut pourtant s'accompagner d'**angoisse** (peur de subir plusieurs greffes dans sa vie, crainte du rejet avec retour à la dialyse, sentiment d'avoir un corps étranger dans son corps ou modifications physiques dues aux traitements IS comme l'hyperplasie gingivale ou l'hirsutisme) et peut nécessiter une **prise en charge des facteurs psycho-sociaux voire économiques**.

On note **une augmentation significative du nombre de greffes rénales réalisées en 10 ans** (+ 50 %, passant de 1924 greffes rénales en 2000 à 2976 en 2011). Les données évolutives montrent aussi une augmentation de la prévalence des patients porteurs d'un greffon, avec par exemple un doublement en 10 ans (entre 1995 et 2005) du nombre de patients greffés en Lorraine (car les greffés vivent de plus en plus longtemps). La survie à un an et 5 ans est respectivement de 90,9 % et 79,1 % en cas de greffe à partir d'un donneur décédé. Elle augmente respectivement à 98,1 % et 89,7 % en cas de greffe à partir d'un donneur vivant. La durée de survie d'un greffon rénal peut dépasser 20 ans. Aujourd'hui les patients sortent de l'hôpital en moyenne 12 jours après une transplantation rénale (4). Lors du don d'un rein, c'est généralement le rein gauche qui est prélevé (veine rénale plus longue facilitant l'intervention). La néphrectomie peut être réalisée « à ciel ouvert » ou par cœlioscopie, la durée de la convalescence étant alors raccourcie pour le donneur. Le greffon est implanté le plus souvent au niveau de la fosse iliaque droite. L'artère et la veine du greffon sont anastomosées sur l'artère et la veine iliaque externe (12). Le chirurgien réalise ensuite l'implantation de l'uretère du greffon dans la vessie du receveur. Les complications digestives sont fréquentes chez les patients en insuffisance rénale chronique et sont souvent liées à la présence de bactéries (Helicobacter pylori*)*. L'utilisation de traitement immunosuppresseur après la transplantation rénale est un facteur de risque et d'aggravation

de ces symptômes digestifs. Pour l'instant, des examens de dépistage avec recherche d'H. pylori (test à l'urée non invasif) sont rarement recommandés (13).

1. Taux de prélèvement rénal et liste d'attente

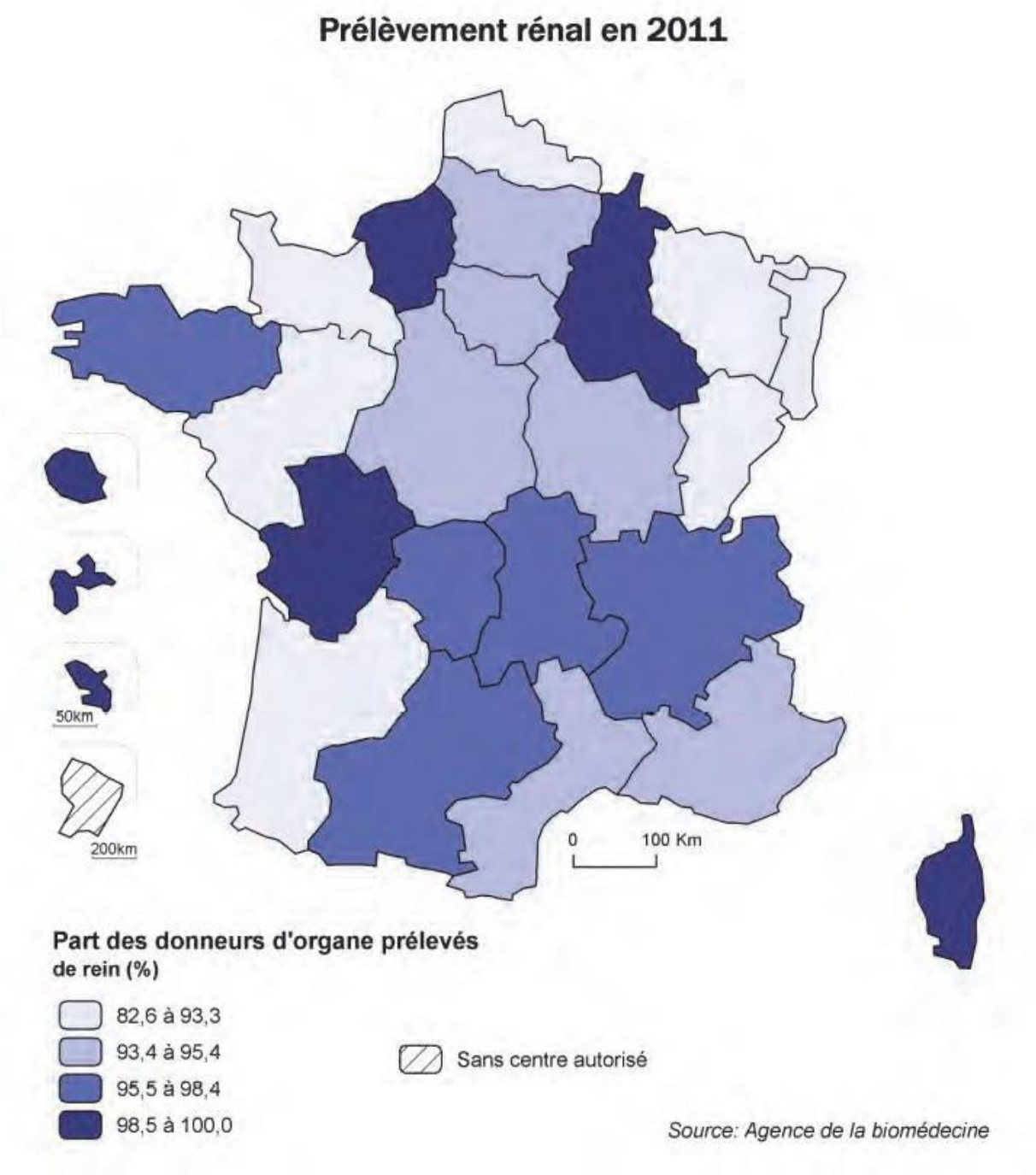


Figure 5 : Taux de prélèvement rénal sur donneurs d'organes en 2011

Le rein est l'organe le plus prélevé en France. On constate sur la figure 5 qu'il y a des régions où l'on peut atteindre presque 100 % des donneurs d'organes prélevés de rein. En Lorraine,

nous sommes à moins de **94 % de donneurs prélevés de rein** ce qui est déjà conséquent mais pourrait encore être amélioré (2).

Par comparaison, la Lorraine est l'une des régions de France avec **l'un des meilleurs taux de prélèvement du cœur** chez les donneurs d'organe (environ **50 %**).

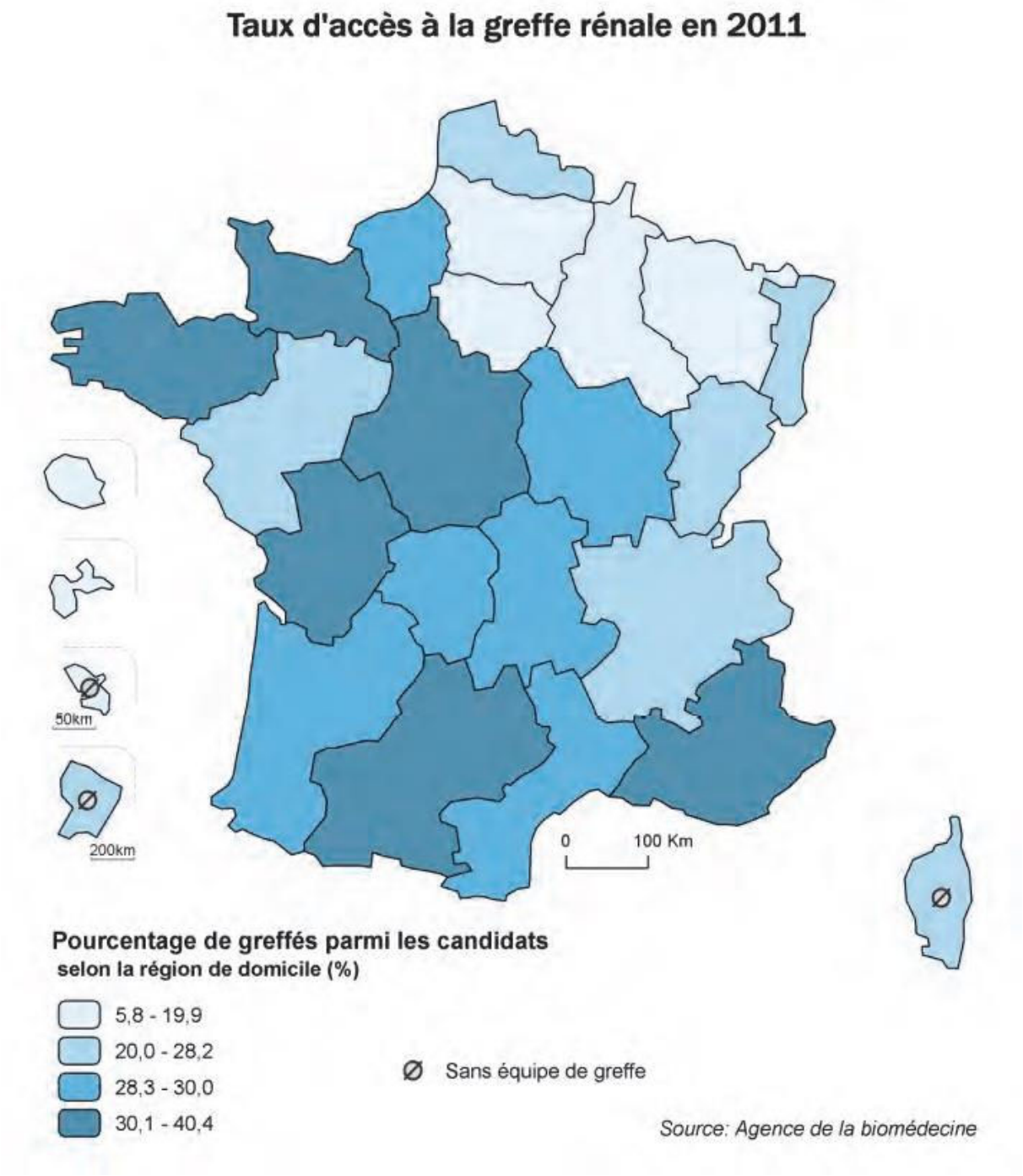


Figure 6 : Taux d'accès à la greffe rénale en 2011 selon la région de domicile

La figure 6 montre le pourcentage de greffés rénaux parmi les candidats et selon la région de domiciliation. Le degré de pénurie de greffon est différent selon les régions et l'on peut

noter le degré d'inadéquation entre le prélèvement rénal et les besoins reflétés par les inscriptions en liste d'attente des malades domiciliés dans ces régions. Pour l'ensemble de la France, ce taux est de 24,2 % en 2011. En Lorraine, nous sommes à moins de 20 % de greffés rénaux parmi les candidats (14).

Il y a une augmentation régulière du nombre de malades en attente de greffe rénale (5 696 inscrits sur liste d'attente au 1er janvier 2005 contre 8 432 au 1er janvier 2011). L'inscription sur liste d'attente est faite par les établissements autorisés à transplanter. La **durée médiane d'attente d'une greffe rénale** est en **France de 20,8 mois** et en **Lorraine de 22,5 mois** pour la période allant de 2007 à 2010. Pour ces calculs, les durées d'attente ont été analysées en excluant les malades candidats et greffés à partir d'un greffon de donneur vivant ainsi que les malades ayant bénéficié d'une greffe combinée (rein-autre organe vital). Il ne faut pas non plus oublier l'impact de l'âge, du groupe sanguin et de l'immunisation anti-HLA sur les chances d'accès à la greffe (10).

Chaque année, le nombre de greffes rénales est inférieur à celui du nombre de nouveaux malades inscrits sur la liste d'attente (augmentation et vieillissement de la population, meilleure détection de l'insuffisance rénale chronique, pénurie de greffon…). Cette situation entraîne **un accroissement de la durée d'attente d'une greffe rénale** (elle était de 16,0 mois pour la période allant de 1999 à 2002).

Il n'y a pas que la durée moyenne d'attente sur liste de greffe qui augmente chaque année. Comme le montrent les courbes sur la figure 7, il y a sans cesse une augmentation du nombre de nouveaux patients qui s'inscrivent sur cette liste. Puisque le nombre de greffes réalisées n'augmente pas autant de façon proportionnelle, il y a une augmentation du nombre de patients qui décèdent en attente de greffe.

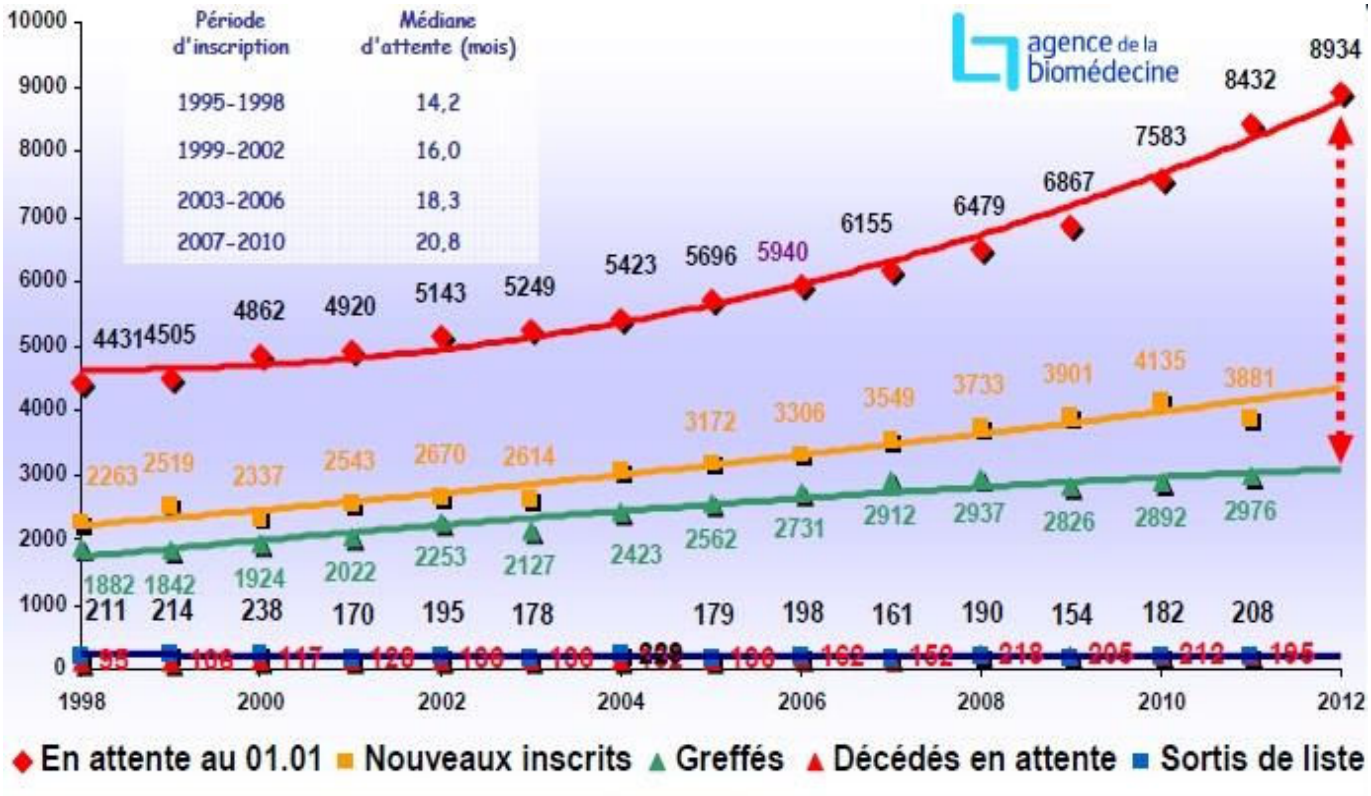


Figure 7 : Médiane du temps d'attente des patients sur liste d'attente d'une greffe rénale

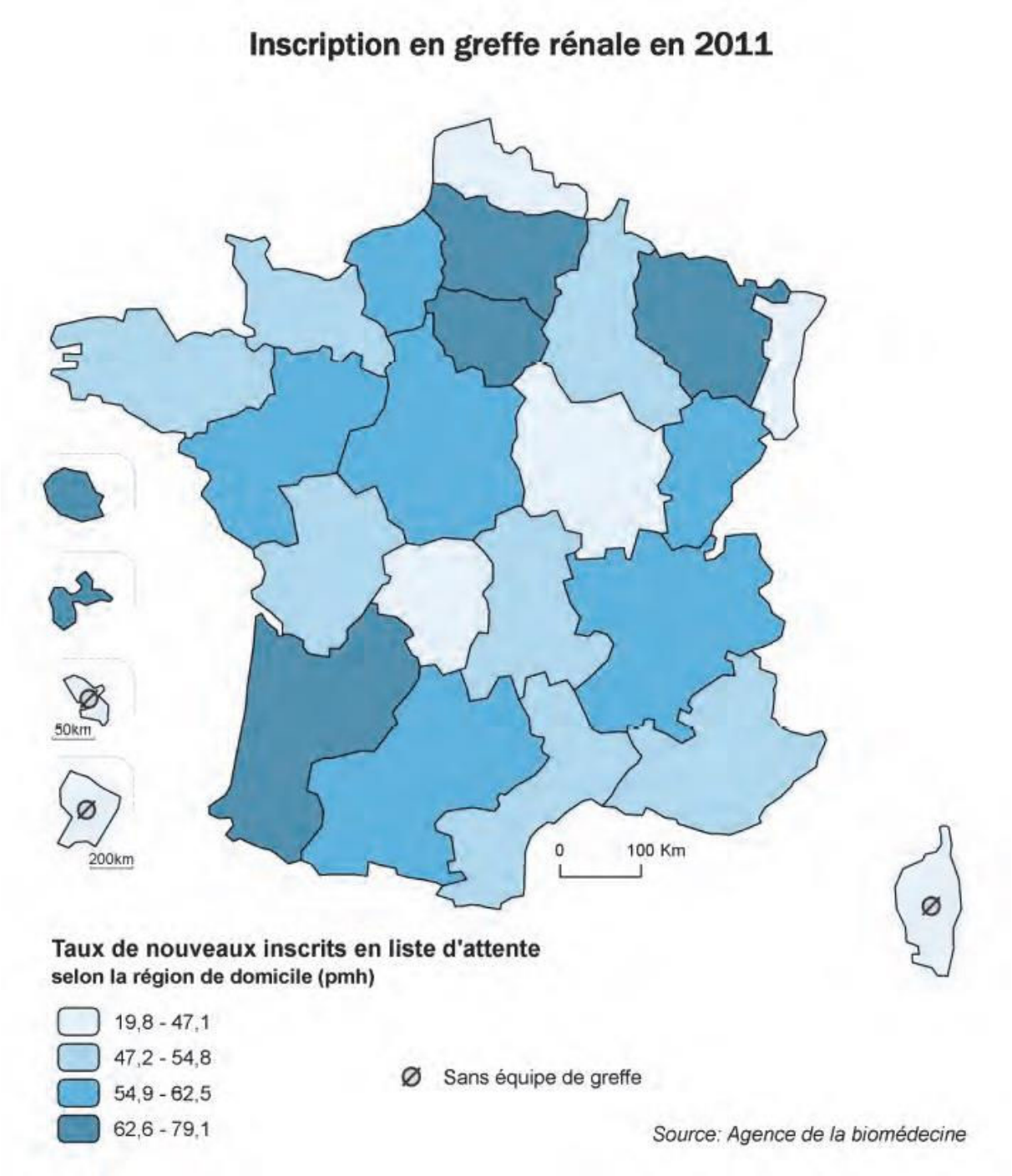


Figure 8 : Nombre de nouveaux patients inscrits sur la liste d'attente pour une greffe rénale selon leur région de domicile

La figure 8 représente le taux national de nouvelles inscriptions sur la liste d'attente de greffe rénale. En 2011, ce taux est de 59,0 nouvelles inscriptions par million d'habitants (pmh) soit une diminution de 2,5 par rapport à 2010. Cette régression des inscriptions est remarquable car jusqu'alors la progression était régulière passant de 52,4 à 61,5 inscriptions pmh entre 2006 et 2010. En Métropole, les taux régionaux d'inscription les plus élevés se situent en Ile-de-France (76,4 pmh), en Lorraine (69,5 pmh) et en Picardie (68,5 pmh).

Les inscriptions préemptives sont en augmentation. Parmi les nouveaux inscrits en liste d'attente en 2010, 31,8 % des inscriptions étaient pour des patients qui n'avaient jamais été dialysés (voulant une greffe préemptive). En comparaison, les inscriptions préemptives n'étaient que de 12,6 % en 2002 (14).

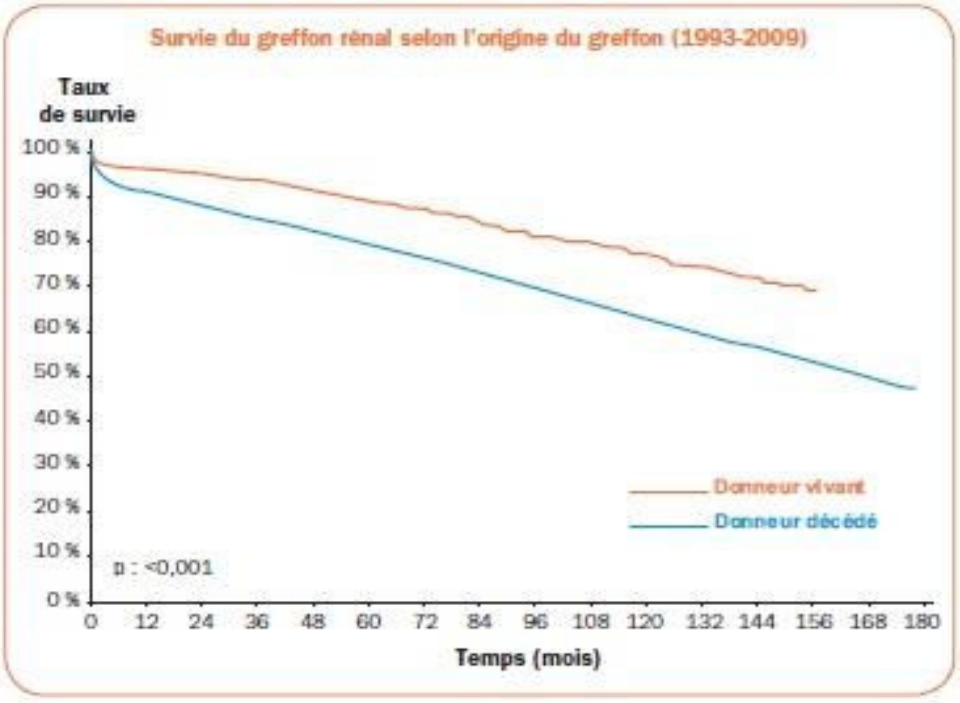


Figure 9 : Taux de survie du greffon rénal selon son origine (donneur vivant ou décédé)

Le taux de survie du greffon rénal est bien supérieur quand le greffon provient d'un donneur vivant (figure 9). Dix ans après la greffe, 77 % des greffons prélevés sur donneur vivant continuent de fonctionner, contre 63 % pour les greffons issus de donneur décédé.

On note une progression de l'activité de greffe d'organes car on parle de plus en plus du don d'organe à notre époque, il y a de nombreuses campagnes de sensibilisation. Le **pharmacien d'officine** y trouve aussi son rôle en donnant des **livrets d'informations** et il peut en discuter calmement à l'officine avec les patients. Il suffit d'en parler au moins une fois pour que chaque personne puisse y réfléchir. Le nombre de donneurs vivants (en particulier d'un rein) augmente car ils sont mieux informés. Sur les 2 892 greffes rénales réalisées en 2010, 283 l'ont été à partir de donneurs vivants (**9,8 % des greffes rénales**). On peut être **donneur à tout âge** si ses deux reins sont sains et fonctionnels. Cependant, les reins de donneurs âgés ont un risque accru de reprise de fonction retardée, de rejet et globalement, un risque augmenté de perte du greffon (14).

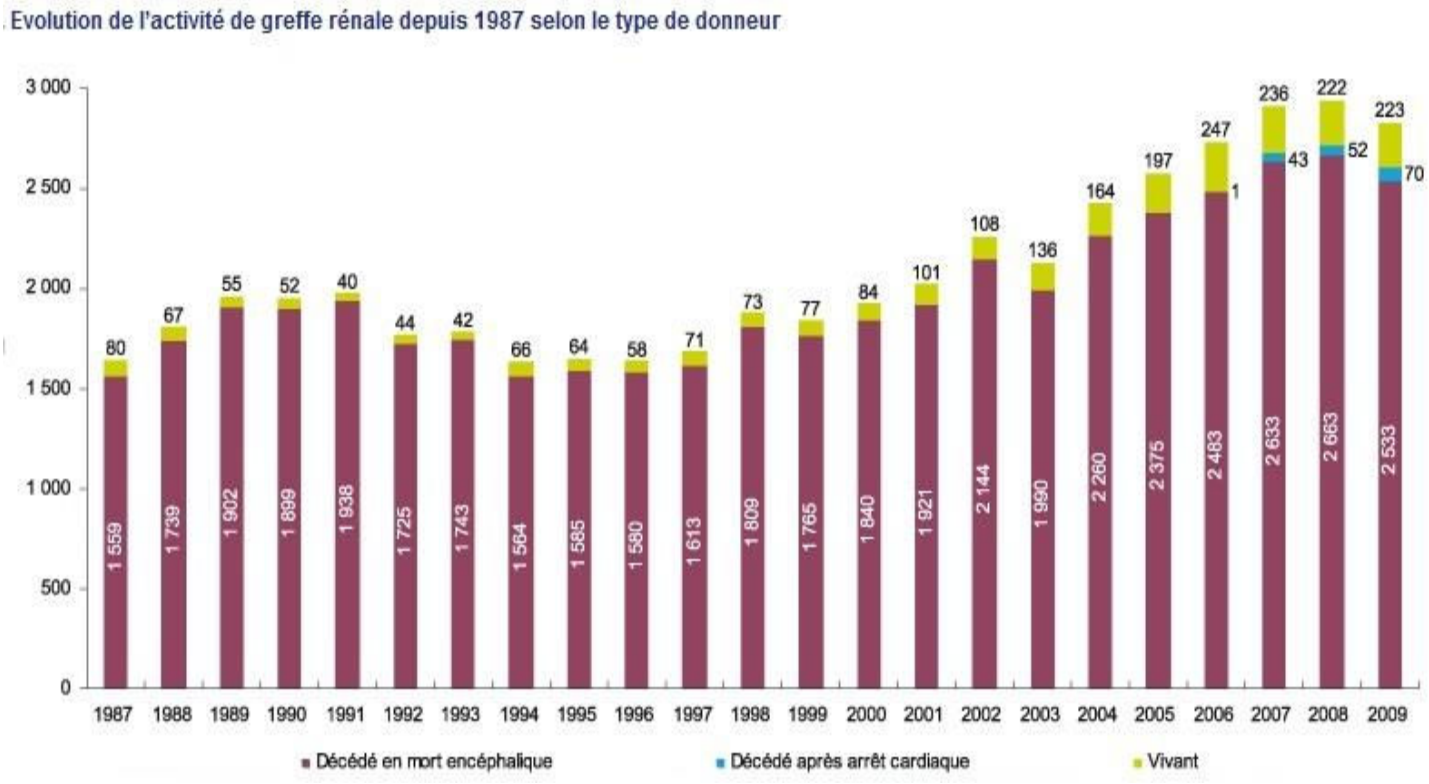


Figure 10 : Evolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur de 1987 à 2009

Le graphique de la figure 10 représente **l'évolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur** de 1987 à 2009. On peut calculer le pourcentage de donneurs vivants par rapport au nombre de donneurs totaux (vivants ou décédés soit après arrêt cardiaque soit en état de mort encéphalique). **Le pourcentage de donneurs vivants par rapport au nombre de donneurs totaux** est de 4,8 % en 1987, et reste dans ces environs jusqu'en 2003 pour atteindre 6,8 % en 2004 puis 7,6 % en 2005 et se situe dans les environs **de 8 % en 2012**. Parmi les 29 841 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel au 31 décembre 2010, 7 % l'ont reçu d'un donneur vivant (8).

Mais il reste beaucoup de progrès à faire car en comparaison, en 2009 dans les pays anglo-saxons et aux **Pays Bas**, le taux de greffe rénale à partir de donneur vivant représentait respectivement 40 % et 51 % par rapport au total des greffes rénales réalisées.

La **mortalité péri-opératoire** et la **morbidité sévère précoce** associées au don de rein sont faibles, respectivement **0,03 %** et **entre 0,3 % et 1 %.** Les **complications à long terme restent rares** malgré un risque théorique d'hypertension artérielle qui pourrait être majoré en cas de facteurs pré disposants (15). La néphrectomie en vue de don est donc admise dans la majorité des pays pratiquant la transplantation comme un acte chirurgical acceptable, pour des sujets informés, conscients des risques, mais désireux de donner (16).

2. Comparaison du coût de la prise en charge d'un insuffisant rénal chronique terminal et d'un greffé rénal en France

En Europe, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par une technique de suppléance (dialyse ou transplantation) a triplé en 10 ans chez les plus de 75 ans, avec un doublement des taux attribuables au diabète de type 2 et aux néphropathies hypertensives et vasculaires (ce qui représente environ 45 % de toutes les causes). En 2010 en France, environ 9 500 nouveaux patients ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour insuffisance rénale terminale. L'incidence globale de l'IRCT était d'environ 150 nouveaux cas par million d'habitants (pmh). L'accroissement annuel est d'environ 1,5 % mais ce taux ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population. C'est dans la tranche d'âge des plus de 85 ans que l'on note l'augmentation la plus importante : + 74 % d'IRCT (14).

Au 31 décembre 2010, environ 38 000 personnes étaient traités par dialyse en France (10 à 15 % par dialyse péritonéale, le reste par hémodialyse). Parmi eux, environ 9 300 personnes débutaient leur dialyse. L'âge médian des patients dialysés était de 70,5 ans et la durée médiane de dialyse était de 3,8 ans.

Dans une étude réalisée en 2007, l'Assurance Maladie a analysé les coûts liés à la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en fonction du traitement appliqué. **L'IRCT est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie** puisqu'il s'agit d'une **ALD** (Affection de Longue Durée) tant pour les patients dialysés que transplantés. Ceux-ci représentent plus de **4 milliards d'euros en 2007** qui se répartissent à près de **77 % pour l'hémodialyse**, 5 % pour le traitement sous dialyse péritonéale et **18 % pour la greffe de rein**.

Aux horizons 2025 et 2050, du seul fait du vieillissement de la population, le coût de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique devrait respectivement s'établir à 5 milliards d'euros (soit 1 milliard de plus qu'aujourd'hui) et à 6 milliards d'euros (soit 2 milliards supplémentaires) (4).

Le coût moyen annuel de prise en charge des malades varie selon le mode de prise en charge. Sous hémodialyse, il est de 88 608 € et sous dialyse péritonéale de 64 450 €, soit une variation de plus de 24 000 €. La comparaison de ces coûts doit cependant être prudente car les patients ne sont pas identiques, d'une modalité de traitement à l'autre (certains malades souffriront de plusieurs autres pathologies en plus de l'insuffisance rénale alors que d'autres malades ne seront atteints que d'insuffisance rénale). Il est à noter que ces coûts prennent en compte l'ensemble des dépenses remboursées, qu'elles soient relatives à l'IRCT ou aux **co-morbidités associées** (diabète, maladies cardiovasculaires, etc…).

L'hémodialyse est très coûteuse car elle nécessite une machine par malade, du matériel médical à usage unique, la présence d'une infirmière, de médecins, trois fois par semaine pendant plusieurs années.

La greffe de rein a un coût moyen proche de celui de l'hémodialyse l'année de la greffe (86 471 €), **mais bien moindre les années suivantes** (20 147 €) car ce qui coûte cher c'est le prélèvement, l'opération et le suivi médical qui est très poussé la première année. Ensuite, les contrôles s'espacent et la plus grande partie des dépenses se limite aux **médicaments anti-rejet**. L'étude menée par la CNAM en 2007 a démontré qu'une **augmentation à 900 greffes de donneurs vivants par an**, sur dix ans, permettrait une diminution des coûts de 2,5 milliards d'euros avec pour corrélation une nette augmentation de la qualité de vie des receveurs (17).

Le tableau 1 présente les dépenses moyennes de l'Assurance Maladie par patient, ventilées par poste selon la modalité de traitement (en euros). On peut noter que le poste « pharmacie » augmente si le patient est greffé par rapport à un patient dialysé car les médicaments immunosuppresseurs sont coûteux et ils sont pris à vie. Mais quand on regarde le poste « hospitalisation », celui-ci révèle l'économie réalisée grâce aux greffes.

Dépenses moyennes d'assurance maladie par patient ventilées par poste selon la modalité de traitement (en euros)

	Dialyse péritonéale	Hémodialyse	Greffe du rein dans l'année	Suivi de greffe de rein
Hospitalisation*	48 016	66 425	66 075	9 789
Honoraires médicaux	742	3 317	1 245	480
Auxiliaires médicaux	8 670	1 229	439	323
Biologie	689	1 668	1 220	411
Pharmacie	4 237	4 037	11 340	7 717
Dispositifs médicaux	736	584	444	309
Transport	1 313	11 147	5 586	1 066
Autres soins de ville	48	200	122	52
Total	**64 450**	**88 608**	**86 471**	**20 147**

* Hors honoraires des médecins du secteur privé

Source : SNIIR-AM / PMSI, Régime Général hors SLM, 2007, France entière

Tableau 1 : Dépenses moyennes de l'Assurance Maladie par patient dialysé ou greffé rénal

E. LES DIFFÉRENTS TYPES DE REJET

On introduit dans l'organisme un organe étranger avec un **système HLA différent** ce qui engendre une **réaction immunitaire** conduisant au phénomène de rejet (« reconnaissance du non soi »). Les cibles de la réaction immunologique de rejet sont les **antigènes** de transplantation **propres au donneur et portés par le greffon** (antigènes d'histocompatibilité ou HLA pour Human Leucocyte Antigen). Ils sont spécifiques à chaque individu et d'une extrême complexité. On retrouve ces antigènes sur des cellules spécialisées : les cellules présentatrices de l'antigène. Les lymphocytes T (cellules immunocompétentes) du receveur vont reconnaître ces molécules étrangères issues de l'organe transplanté lorsqu'ils entrent en contact avec les cellules présentant l'antigène.

Puis il y a une cascade de réactions qui vont transformer des lymphocytes T «au repos» en lymphocytes T «activés». La fonction première des **lymphocytes T activés** est alors de **sécréter des cytokines** (par exemple l'interleukine 2 (IL-2)) qui vont amplifier leur propre réaction et déclencher la réponse effective du rejet. Il y a l'activation des **monocytes** et des **lymphocytes T cytotoxiques** (rejet cellulaire), l'activation de **lymphocytes B avec production d'anticorps** dirigés contre les antigènes du greffon (rejet humoral) et même parfois l'activation des lymphocytes T et B en même temps (rejet mixte, cellulaire et humoral) (18).

1. Le rejet hyper-aigu

Il survient dans les heures après la greffe et est lié à l'existence d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur formés lors d'une **immunisation** (grossesse avec immunisation fœto-maternelle, transfusion sanguine, lors d'une première greffe). Ces **anticorps anti HLA préformés** se fixent sur l'endothélium du greffon et entrainent la fixation et l'activation du complément. Le transplant est immédiatement agressé (thromboses capillaires puis artérielles) et se **nécrose** rapidement, ce qui impose la détransplantation. C'est ici un **rejet humoral**. Le rejet hyper aigu est devenu **rare** (< 1% des greffes) depuis que l'équipe de transplantation réalise un « **cross-match** » pendant l'attente et juste avant la greffe, test au cours duquel on met en présence les lymphocytes T et B du donneur avec le sérum du receveur. Sa positivité contre-indique la greffe (9).

Des chercheurs ont montré une nouvelle stratégie thérapeutique. 30 % des patients en attente de transplantation rénale dans leur institution sont à haut risque immunologique de par la présence d'anticorps anti-HLA dans leur sérum. Dans tous les cas, la compatibilité pré-greffe immédiate (cross-match) était négative. Le traitement qui leur a été proposé vise la **réduction du taux d'anticorps anti-HLA** et, ainsi, **d'atténuer leur rôle déclenchant dans le rejet hyper aigu humoral**. Dès l'annonce de la transplantation rénale, un premier échange

plasmatique (plasmaphérèse) est réalisé avant l'intervention. Des immunoglobulines (sandoglobuline®) sont administrées en intraveineux à la dose de 2 g/kg répartis au cours des 48 premières heures post-transplantation. Puis les échanges plasmatiques sont repris à partir du 5ème jour au rythme de 3 par semaine pendant un mois. Cette stratégie thérapeutique a permis une réduction du risque de rejet hyper aigu et l'obtention d'une excellente fonction rénale malgré un risque hémorragique accru (19).

2. Le rejet aigu

Il concerne moins de 20 % des transplantés actuellement grâce aux traitements immunosuppresseurs. Il survient le plus souvent entre le **5ème jour et le 3 ème mois** suivant la greffe et est lié à l'**infiltration** massive **du greffon par les lymphocytes T** du receveur, on a affaire à un **rejet cellulaire**.

Chez le greffé rénal, il se manifeste par une **insuffisance rénale aigüe**, associée parfois à des **lombalgies** et de la **fièvre**, à une prise de poids, une augmentation de la taille du greffon, une **protéinurie** ainsi qu'une **augmentation de la créatininémie**. Un protocole thérapeutique précis permet habituellement le retour à une fonction rénale normale. Les **corticoïdes constituent la première ligne thérapeutique des épisodes de rejet aigu** sous la forme d'un **bolus IV de méthylprednisolone** de 500mg/jr voire 1g/jr pendant 1 à 3 jours, suivis d'une reprise à une posologie per os de 1 mg/kg/jr rapidement dégressive. Ce rejet peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur (non observance) (20).

3. Le rejet chronique

Il survient **dans les mois ou années après** la greffe, il **s'installe insidieusement** au cours du temps et est la principale cause d'échec à distance de la greffe. Il dépend du conditionnement de l'organe prélevé et du délai écoulé entre le moment de son prélèvement et celui de sa réimplantation (aussi appelé **temps d'ischémie froide** qui est en moyenne de **18h**). Il dépend aussi du conflit immunologique receveur-greffon persistant avec présence d'anticorps anti-donneur et des répétitions des rejets aigus. L'incidence de rejet à un an après transplantation varie entre 5 % (rein) et 50 % (poumon).

Chez le greffé rénal, ce rejet est appelé « **néphropathie chronique d'allogreffe** ». Il est la conséquence en plus d'**agressions rénales additionnées** comme par exemple les maladies rénales nouvelles ou récurrentes (glomérulopathies) et de la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (comme la ciclosporine ou le tacrolimus). Il se traduit par une **insuffisance rénale progressive** avec **HTA**, **protéinurie** et **augmentation de la créatininémie**. Il peut être diagnostiqué par une ponction **biopsie** du rein greffé (**fibrose** avec perte

architecturale du greffon). A terme, le rejet chronique aboutit à la perte du greffon, imposant le retour en dialyse (20).
L'observance thérapeutique est cruciale chez les patients greffés pour limiter le risque de rejet, elle peut se définir comme l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant sa prise en charge thérapeutique.

F. CLASSES PHARMACOLOGIQUES

La prévention du rejet aigu de greffe est basée sur l'utilisation de **médicaments immunosuppresseurs**. L'arsenal thérapeutique est composé de plusieurs classes médicamenteuses, chaque classe inhibant une ou plusieurs étapes de l'activation du lymphocyte T, effecteur principal du rejet. L'association de plusieurs molécules permet de **diminuer les doses utilisées** pour chaque médicament afin de **réduire les effets indésirables** dose-dépendants tout en augmentant leur efficacité. Il faut avoir une immunosuppression élevée tout en prévenant les **complications infectieuses** et **tumorales** qu'elle induit (21).

Les **risques infectieux** (fongiques, viraux et bactériens qui proviennent de l'effet pharmacologique direct) **et néoplasique** (cancers cutanés et syndromes prolifératifs) sont les deux effets indésirables communs à tous ces immunosuppresseurs. Le principal risque de décès à long terme pour les patients greffés est dû aux cancers cutanés. Il s'agit essentiellement de cancers cutanés (liés au Papillomavirus), de type épithélioma baso- ou spinocellulaire, de syndromes lymphoprolifératifs (virus d'Epstein-Barr) et de sarcomes de Kaposi (virus herpès humain 8).

Il existe **5 classes** de médicaments immunosuppresseurs :

- les anti-calcineurines,
- les anti-métabolites,
- les inhibiteurs de la m-Tor,
- les glucocorticoïdes,
- les anticorps.

1. Traitement préventif du rejet

a. Les anti-calcineurine

C'est la classe incontournable des immunosuppresseurs, un an après la greffe, 90% à 95% des greffés ont un anti-calcineurine parmi leur traitement anti-rejet. Cette classe a deux représentants, la ciclosporine et le tacrolimus. Ils ont en commun deux effets indésirables, **neurotoxicité et néphrotoxicité,** cette dernière étant très gênante surtout chez les greffés rénaux (20).

- **La ciclosporine** est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés dont l'activité immunosuppressive prolonge la survie des allogreffes d'organes (rein, cœur, foie, pancréas, poumon, intestin) et de moelle osseuse. Elle se fixe sur un récepteur cytoplasmique lymphocytaire appelé cyclophiline. Le complexe ainsi formé inhibe la calcineurine, enzyme clé de la cascade de la signalisation intracellulaire après stimulation antigénique. Il y a une inhibition des fonctions lymphocytaires T notamment cytotoxiques et suppression de la production de cytokines dont l'IL-2, le TNF-α, l'INF-γ et le GM-CSF.

La ciclosporine fut découverte en 1972 par Borel et introduite au début des années 1980 dans les protocoles post-transplantation. Elle a deux princeps sur le marché, *Sandimmun®* sous forme de capsules molles ou de solution buvable (AMM depuis 1983) à diluer juste avant l'administration dans une boisson froide *et Néoral®* sous forme de capsules molles ou de solution buvable (AMM depuis 1995).Cette ciclosporine sous forme de micro-émulsion est susceptible d'améliorer une mauvaise biodisponibilité et de diminuer la variabilité de l'absorption car son profil d'absorption devient peu dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption d'aliments. Néoral® et Sandimmun® ne sont pas bio-équivalents. Le passage de l'un à l'autre nécessite une adaptation posologique individuelle. La ciclosporine (Sandimmun®) est utilisée actuellement pour les poursuites de traitement des patients transplantés bien équilibrés.

La ciclosporine est entre autre indiquée dans la greffe d'organes :

- Prévention du rejet du greffon (y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique pour les spécialités de la gamme Néoral®).
- Traitement du rejet chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte) (22).

Les doses initiales pour la greffe d'organes sont de 6 à 15 mg/kg/j avec décroissance progressive vers les doses d'entretien. La posologie d'entretien **per os** est de **2 à 6 mg/kg/jr en deux prises espacées de 12 heures d'intervalle à adapter en fonction du résultat des**

dosages sanguins et de la tolérance. La résorption de la ciclosporine se fait essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum, elle est incomplète et fait l'objet d'une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Cette molécule est liposoluble et sa résorption dépend de la sécrétion biliaire. Dans le plasma, elle est fortement liée aux protéines (supérieur à 90%). Elle est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 3A4 en plus de 30 métabolites quasi inactifs et l'excrétion est essentiellement biliaire. La fraction de ciclosporine bio-disponible est diminuée chez les patients noirs (30,9%) comparativement aux sujets blancs (39,5%) (23).

Médicament à marge thérapeutique étroite, la ciclosporine se caractérise aussi par une **toxicité rénale** quasi constante et dose-dépendante qui implique des **dosages sanguins réguliers** nécessaires en vue d'une adaptation posologique individuelle (pics deux heures après la dernière prise et taux résiduel) (24). Les **effets indésirables** sont dose-dépendants, on peut citer principalement : **néphrotoxicité**, **HTA importante, hirsutisme, hypercholestérolémie**, **hyperuricémie**, **hypertrophie** gingivale (qui peut être exacerbée par l'utilisation de nifédipine), **neurotoxicité** (avec paresthésies des extrémités, tremblements voir convulsions), hépatotoxicité, anorexie, nausées, vomissements, et risque accru de cancers cutanés (comme avec tous les immunosuppresseurs) et de syndromes lymphoprolifératifs (25).

- **Le tacrolimus** est un macrolide immunosuppresseur qui inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, et empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines (comme l'IL-2 et l'IFN γ). Cette molécule a été introduite sur le marché en 1996 et a actuellement trois princeps : *Prograf®* sous forme de gélules à libération immédiate (AMM depuis 1995), *Advagraf®* sous forme de gélules à libération prolongée (AMM depuis 2007) et *Modigraf®* sous forme de granulés pour suspension buvable (AMM depuis 2009).

Le tacrolimus est entre autre indiqué dans la greffe d'organes :

- Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques (sauf pour l'Advagraf®).
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs (26).

La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus varie de 20 à 25 % avec une très forte fixation aux protéines plasmatiques. La vitesse et le taux d'absorption sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses. Il est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P450-3A4) et dans la paroi intestinale. Le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire. Chez les patients avec un rejet sous

ciclosporine micro-émulsion (Néoral®), le tacrolimus peut se substituer à la ciclosporine micro-émulsion.

La posologie d'entretien **per os** est de **0.1 à 0.3 mg/kg/jr en deux prises quotidiennes en dehors des repas** (1 heure avant ou 2 heures après), **puis adaptation selon les taux plasmatiques.** Advagraf® est une présentation à libération prolongée de tacrolimus permettant une seule prise par jour (ce qui permet une meilleure observance).

Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées environ deux fois par semaine pendant la période post-transplantation immédiate, puis régulièrement pendant le traitement d'entretien. Les concentrations sanguines résiduelles doivent également être surveillées après toute adaptation de la posologie, après des modifications du protocole immunosuppresseur ou après l'administration concomitante de substances susceptibles d'affecter les concentrations sur sang total du tacrolimus. En cas d'administration orale, les taux sanguins doivent donc être déterminés douze heures environ après l'administration de la dernière dose, et juste avant la dose suivante. En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5-15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques (24).

Chez les patients greffés, **le relais d'un traitement par tacrolimus à libération immédiate** (Prograf®) **par une forme à libération prolongée** de l'immunosuppresseur (Advagraf®) n'est pas sans risque de sous-exposition à la molécule. Des médecins belges ont retrouvé, chez 35 % d'un groupe de 55 patients traités, une baisse de 30 % de la concentration plasmatique en tacrolimus six mois après le passage à la forme à libération prolongée (27). Actuellement, le RCP d'Advagraf® recommande de contrôler les concentrations résiduelles de tacrolimus avant la substitution, puis au cours des deux semaines qui la suivent, afin de pouvoir faire les ajustements de posologie pour maintenir le niveau d'exposition systémique au tacrolimus. Cette forme permet néanmoins une meilleure observance (28).

Les effets indésirables sont proches de ceux de la ciclosporine avec notamment **néphrotoxicité**, **neurotoxicité** (tremblements, céphalées, insomnies et paresthésies) mais aussi **HTA** (moins fréquente et moins sévère qu'avec la ciclosporine), **hyperglycémie** (spécialité diabétogène), hépatotoxicité, alopécie, hyperkaliémie, diarrhées, nausées, insomnies (9).

Le **choix de la molécule** anti-calcineurine est fait **en fonction des effets indésirables** de l'une ou de l'autre molécule et du profil du patient (si le patient est hypertendu ou s'il a une dyslipidémie on privilégiera le tacrolimus, à l'inverse, s'il est diabétique on privilégiera la ciclosporine) (20).

La ciclosporine et le tacrolimus sont **contre-indiqués** lors de la **grossesse** ou de l'**allaitement**.

b. Interactions médicamenteuses

Les niveaux d'interaction médicamenteuse les plus fréquents sont lors du métabolisme hépatique (par les cytochromes P450 ou CYP) ou lors du transport intestinal (par la P-glycoprotéine). Beaucoup de médicaments substrats de l'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P. Chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : il représente 30 % du contenu hépatique en CYP et est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Environ la moitié des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du CYP3A4. Concernant les médicaments immunosuppresseurs, ce sont la ciclosporine, le tacrolimus et plus rarement le sirolimus et l'évérolimus qui sont concernés par ces interactions. Le nom des molécules qui sont inductrices où inhibitrices de l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 figurent ci-dessous (29) (30).

- Inducteurs du CYP3A4 qui vont diminuer les concentrations en IS :

  - alcool (en prise chronique)
  - tabac
  - millepertuis (Hypericum perforatum)
  - anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne. La rifampicine est l'inducteur le plus rapide alors que le phénobarbital est le plus lent.
  - anti-infectieux : rifampicine, rifabutine
  - anti-rétroviraux : éfavirenz, névirapine
  - anti-fongique : griséofulvine

- Inhibiteurs du CYP3A4 qui vont augmenter les concentrations en IS :

  - jus de pamplemousse
  - amiodarone
  - inhibiteurs calciques : nicardipine, diltiazem, vérapamil
  - anti-fongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole (31)
  - anti-protéases : ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir…
  - macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine

c. Les anti-métabolites

Cette classe médicamenteuse compte deux représentants, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil (MMF) à préférer entre les deux. Ils bloquent la prolifération des lymphocytes T.

- **Le mycophénolate mofétil** (MMF) empêche la synthèse des acides nucléiques (comme la guanine) nécessaires à la mitose à partir des bases puriques et pyrimidiques. On connait le *Cellcept®* (AMM depuis 1996) sous forme de comprimés, gélules ou poudre pour suspension buvable et le mycophénolate sodique contenu dans *Myfortic®* sous forme de comprimés pelliculés gastro-résistants (AMM depuis 2003). Il a été introduit sur le marché en 1996 par le laboratoire Roche. L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le métabolite inactif glucuroconjugué est éliminé à 87 % dans les urines, le reste dans les matières fécales. Depuis le 4 novembre 2010, les formes gélule et comprimé de *Cellcept®* sont **génériquées** (32).

Cellcept® est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

Posologies chez un transplanté rénal :

- **2 g de** Cellcept® **par jour à répartir en 2 prises** ou (bioéquivalence)
- **deux fois 720 mg/jr** de Myfortic® **per os en dehors des repas**

Posologies chez un transplanté cardiaque ou hépatique :

- **3 g de Cellcept® par jour à répartir en 2 prises**.

Son rapport efficacité/tolérance en fait un **médicament de choix** pour remplacer l'azathioprine. Il permet en effet comme tous les immunosuppresseurs de réduire l'incidence du rejet aigu mais apporte également un bénéfice à long terme en protégeant le rein contre les néphropathies chroniques. De plus, il ne possède pas de potentiel hépatotoxique contrairement à l'azathioprine mais il a aussi une **grande toxicité hématologique** (leucopénie, anémie, thrombopénie). Il peut causer des **troubles digestifs** (diarrhées principalement mais aussi nausées, gastrites, dyspepsies, candidoses) et des **troubles plus généraux** (fièvre, céphalées, douleurs, tremblements, HTA, hyperglycémie…). Il est **contre-indiqué chez la femme enceinte et la femme allaitante**. Il est recommandé de ne pas instaurer le traitement par le mycophénolate mofétil avant d'avoir obtenu un résultat négatif à un test de grossesse. Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt (24).

Le mycophénolate mofétil n'est pas sujet aux interactions au niveau des cytochromes. En revanche, l'absorption peut être diminuée par la prise d'antiacides ou de résines échangeuses. Il est déconseillé d'associer le MMF à l'azathioprine (29). L'aire sous la courbe d'acide mycophénolique est diminuée lorsque le mycophénolate mofétil est prescrit en association avec la ciclosporine. Des chercheurs ont étudié l'exposition au MMF **lors du remplacement de la ciclosporine par le tacrolimus** afin de prévoir la diminution de la posologie du MMF et d'éviter un surdosage. L'aire sous la courbe d'acide mycophénolique (lors de la conversion de la ciclosporine vers le tacrolimus chez un même patient) a montré une augmentation moyenne de 47 % et permet de prédire la nécessité d'une **réduction de la posologie du mycophénolate mofétil** (de 34 % dans leur étude) **pour éviter les effets secondaires d'un surdosage à long terme** (33).

- **L'azathioprine** est un antimétabolite cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques, il inhibe la synthèse des acides nucléiques et donc bloque la prolifération des lymphocytes. Cette molécule existe sous forme de comprimés pelliculés non sécables, à ne pas briser dans la spécialité *Imurel®*. Cette molécule a été introduite sur le marché dans les années 1970 et n'est plus très utilisé actuellement. Des spécialités génériques sont commercialisées.

Elle a comme indication dans la transplantation d'organes : « Prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs ». La posologie d'entretien **per os** journalière est de **1 à 4 mg/kg/jr en une à trois prises en fin de repas** (pour éviter les nausées en début de traitement).

Les inconvénients sont sa grande **hématotoxicité** (surtout leucopénie), son hépatotoxicité (cholestase) mais aussi sa photosensibilisation. Un contrôle régulier de la numération formule sanguine est nécessaire. Il est déconseillé de l'associer avec l'allopurinol ou le MMF (24).

d. Les inhibiteurs de la m-TOR

L'**avantage majeur** de cette classe par rapport aux anticalcineurines est l'**abscence d'HTA ou de néphrotoxicité**.

Le sirolimus (*Rapamune®* sous forme de comprimés enrobés ou de solutions buvables avec des AMM respectivement de 2002 et 2001) et **l'évérolimus** (*Certican®* sous forme de comprimés oro-dispersibles ou non avec une AMM depuis 2004) sont du laboratoire Wyeth.

Ils agissent en inhibant la mTOR-kinase (mammalian target of Rapamycin), empêchant ainsi la prolifération des lymphocytes T induite par l'IL2 (34).
Voici leurs indications dans la prévention du rejet d'organe :

- Certican® est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une **allogreffe rénale ou cardiaque**. Il doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

- Rapamune® est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une **transplantation rénale**. Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune® en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Rapamune® peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (35).

Leurs posologies font l'objet d'une **adaptation en fonction des taux sanguins résiduels**. Pour le sirolimus, la **dose de charge** est de **6 mg** après la transplantation **puis environ 2 mg/jr** selon adaptation jusqu'à d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 12 et 20 ng/ml. Il se prend **per os** en **une seule prise journalière à heure fixe** pendant ou en dehors des repas (avec au moins 60 ml d'eau pour éviter les aphtoses et stomatites), et ce 4 h après la ciclosporine. La posologie de l'évérolimus est de **deux fois 0.75 mg/jr per os** puis adaptation posologique selon les taux plasmatiques (25).

Ces molécules ne sont pas néphrotoxiques mais elles induisent des **troubles du métabolisme lipidique** avec hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie pouvant nécessiter un traitement hypolipidémiant. Elles induisent aussi une hypokaliémie, de l'acné, des troubles digestifs (douleurs abdominales et diarrhée le plus fréquemment), leucopénie, anémie, thrombopénie ainsi qu'une photosensibilisation. Ils nécessitent une **surveillance de la numération formule sanguine**, des **lipides sanguins**, de la kaliémie et des fonctions hépatiques (21).

e. Les corticoïdes

Ils sont utilisés aussi bien pour le traitement **préventif** (voie orale) que **curatif** (bolus intra-veineux de méthylprednisolone de 500mg à 1g/jr pendant 1 à 3 jours) du rejet.

Les corticoïdes (**prednisolone** *Solupred®,* **prednisone** *Cortancyl®)* possèdent à dose élevée une action anti-inflammatoire puissante et non spécifique, et ils diminuent le nombre de lymphocytes circulants dans le sang.

Ils entrainent beaucoup d'**effets indésirables à long terme** : hypokaliémie, hyperglycémie, diabète, ostéoporose, amyotrophie, syndrome de Cushing, dyslipidémie, œdème, HTA avec rétention hydrosodée, risque infectieux accru, dépression, trouble du sommeil, retard de cicatrisation, cataracte, risque d'ulcère gastroduodénal, acné, hypertrichose... Il est essentiel d'informer correctement les patients sur les mesures hygiéno-diététiques qu'ils doivent suivre (36).

Voici un tableau résumant les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs :

Tableau 5. Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs, adapté d'après Langone & Helderman 2005 (40).

	Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus Évérolimus	MMF MPA	Azathioprine
Acné	↑↑	○	○	○	○	○
Alopécie	○	○	↑↑	○	○	○
Anémie	○	○	○	↑↑	↑	↑
Aphtose	○	○	○	↑	○	○
Cancer	↑	↑↑	↑↑	↑/○	↑	↑
Diabète	↑↑↑	↑	↑↑*	↑	○	○
Diarrhée	○	↑	↑↑	↑	↑↑↑	○
Hypertrophie gingivale	○	↑↑↑	○	○	○	○
Hirsutisme	↑	↑↑↑	○	○	○	○
Hyperlipémie	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	○	○
Hypertension	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	○	○	○
Insomnie	↑↑	○	○	○	○	○
Leucopénie	○	○	○	↑↑	↑↑	↑↑
Néphrotoxicité	○	↑↑	↑↑	↑/○	○	○
Neurologie/ Tremblement	↑↑	↑	↑↑↑	↑	○	○
Ostéoporose	↑↑↑	○	○	○	○	○
Obésité	↑↑↑	○	○	○	○	○
Syndrome hémolytique et urémique (SHU)	○	↑↑	↑↑	↑	○	○
Thrombopénie	○	○	○	↑↑↑	↑↑	↑
Lésions verruqueuses	↑	↑	↑	↑	↑	↑

* dose-dépendant

f. Conditions de dispensation à l'officine des médicaments immunosuppresseurs

Les médicaments immunosuppresseurs nécessitent tous une **prescription initiale hospitalière semestrielle** (sauf l'azathioprine et les corticoïdes). Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois et la durée de traitement délivrable est de 4 semaines. Pour un renouvellement, une ordonnance de ville établie par tout prescripteur suffit à condition que la PIH datant de moins de 6 mois soit présentée simultanément.

En pratique, le plus souvent les patients greffés nous présentent une ordonnance hospitalière émanant du service de greffe qui est à renouveler 6 mois, en général cette date correspond à leur prochain rendez-vous à l'hôpital (37).

g. Innovations thérapeutiques

L'année dernière, un immunosuppresseur de nouvelle génération est apparu, Nulojix®. **Le bélatacept** est une protéine de fusion produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Le bélatacept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Il bloque la co-stimulation des lymphocytes T (médiée par le CD28) et inhibe l'activation des lymphocytes T.

Ce médicament, **en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique** (MPA), est indiqué en **prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale**. A cette association bélatacept/acide mycophénolique, il est recommandé d'ajouter, pour l'induction thérapeutique, un antagoniste des récepteurs à l'interleukine 2 comme le Basiliximab. Ce médicament est contre indiqué chez les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV).

C'est une poudre pour solution à diluer destinée à être perfusée en intraveineux uniquement (poudre pour solution stérile). Ce médicament du laboratoire Bristol Myers Squibb fait partie de la Liste I et est réservé à l'usage hospitalier. Il est à conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière (38).

Le bélatacept représente un **progrès thérapeutique mineur** (ASMR IV) en termes de moindre altération de la fonction rénale uniquement chez les patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards.

Voici les posologies initiales puis d'entretien du bélatacept pour les patients transplantés rénaux :

- Avant l'implantation et le jour de la transplantation (Jour 1) : 10 mg/kg
- Jour 5, Jour 14 et Jour 28 : 10 mg/kg
- Fin des Semaines 8 et 12 suivant la transplantation : 10 mg/kg
- En entretien, toutes les 4 semaines (± 3 jours), à partir de la fin de la semaine 16 suivant la transplantation : 5mg/kg (24).

Le 26 mars 2013, une lettre d'informations de pharmacovigilance concernant le bélatacept a été adressée à différents professionnels de santé : médecins ou pharmaciens hospitaliers ayant utilisé cette spécialité dans le cadre de l'essai clinique, de l'ATU nominative (autorisation temporaire d'utilisation) ou après l'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché). Elle informe de la modification du RCP (résumé des caractéristiques du produit) (39).

Cette lettre précise qu'une augmentation du taux de rejets aigus de greffe rénale a été rapportée, avec Nulojix® (bélatacept) depuis sa commercialisation en cas de diminution rapide des doses de corticoïdes, chez les patients à haut risque immunologique de rejet aigu. De plus, la décroissance des doses de corticoïdes doit être mise en place avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigène des Leucocytes Humains).

2. Traitement d'induction / curatif du rejet

- **Les anticorps poly-clonaux** appelés aussi **sérum anti-lymphocytaire** de cheval ou bien de lapin (*Lymphoglobuline®* , *Thymoglobuline®* et *Fresenius®* réservé à l'usage hospitalier) induisent une **lymphocytotoxicité** directe dans le secteur vasculaire.

Ce sont des solutions purifiées d'immunoglobulines obtenues par immunisation d'animaux avec des lymphocytes humains. Ils sont utilisés **uniquement en milieu hospitalier** en **traitement d'induction** pendant une à deux semaines après la greffe quand le risque de rejet est le plus grand ainsi que dans le **traitement du rejet aigu** (5).

Les deux principaux effets secondaires sont les **réactions allergiques** (urticaire, éruptions, fièvre, arthralgie) et le risque d'**immunisation** des patients pouvant conduire à la présence d'anticorps humains anti-cheval ce qui entraine une maladie sérique et empêche toute réutilisation.

Ils ont une toxicité veineuse et en pratique on les perfuse sur voie veineuse centrale avec une posologie initiale de 1,25mg/kg. Il faut passer un anti-histaminique par voie veineuse une heure avant la perfusion et des corticoïdes pendant celle-ci. On les arrête lorsque les autres traitements anti-rejet sont à une dose efficace (entre 4 et 7 jours). Il faut une surveillance médicale et hématologique quotidienne pendant les deux semaines suivant l'injection. Lymphoglobuline® n'est plus commercialisé depuis le 08/01/2009 (40).

- **Les anticorps mono-clonaux** sont des anticorps anti-CD25 c'est-à-dire des **inhibiteurs des récepteurs de l'IL2** (exprimés à la surface des lymphocytes T activés) ce qui inhibe le signal de prolifération. Comme l'expression de CD25 nécessite une activation des lymphocytes T, les anticorps anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée.

Ils sont **aussi efficaces** que les précédents et **moins toxiques**, donc ils tendent à les remplacer dans le traitement de l'induction immunosuppressive postopératoire. Leur intérêt majeur semble résider dans le fait qu'**ils retardent l'apparition du premier rejet aigu** et leurs longues demi-vie de plusieurs semaines leurs confèrent une couverture immunosuppressive plus importante.

Il y a par exemple le *basiliximab* (Simulect®) qui nécessite deux injections de 20 mg chacune, une avant la greffe et la deuxième quatre jours après. Ce produit réduit de 15 % le nombre de patients ayant un épisode de rejet aigu dans les six mois qui suivent la transplantation. Ce produit est bien toléré, il n'est pas lymphopéniant et ne présente pas de risque d'immunisation.

Il existe aussi le *daclizumab* (Zenapax®) administré à 1 mg/kg dans les 24 heures précédant la transplantation puis à renouveler cinq fois à intervalles de 14 jours. Il n'est plus commercialisé depuis le 10/12/2008. Le *muromonab* (Orthoclone OKT3®) est dirigé contre le récepteur CD3 présent à la surface de tous les lymphocytes, l'utilisation de ce dernier se trouve restreinte par le développement fréquent d'anticorps anti-OKT3 dû à l'importante lyse lymphocytaire qu'il engendre (20). Ce dernier n'est plus commercialisé depuis le 24/12/2010.

3. Cas des médicaments immunosuppresseurs génériques

Pour qu'un médicament générique arrive sur le marché dans nos officines, le laboratoire qui le fabrique doit d'abord déposer un dossier de demande d'AMM à l'autorité de santé compétente (l'ANSM ou l'agence européenne du médicament) comme pour n'importe quel autre médicament. L'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique définit la notion de spécialité générique d'une spécialité de référence comme « une spécialité possédant la **même composition qualitative et quantitative en principes actifs**, la **même forme pharmaceutique** et dont la **bioéquivalence** avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». L'apparence, la couleur et le goût peuvent différer du médicament générique au princeps.

Les génériques sont évalués dans les mêmes conditions et selon les mêmes critères que les autres médicaments dans le cadre d'un groupe de travail dédié composé d'experts externes et internes. Lorsqu'un médicament générique est produit par le laboratoire qui détient l'AMM du médicament princeps, on le nomme auto-générique. Il n'est pas pour autant la stricte copie du princeps, on peut observer les mêmes différences que dans le cas des génériques classiques. Une fois approuvé, le médicament est publié au Journal Officiel et est inscrit sur le répertoire des groupes génériques.

À l'hôpital, les abaques des concentrations sanguines des médicaments immunosuppresseurs en fonction du temps écoulé après la greffe sont faites à partir des médicaments princeps (concentrations résiduelles ou deux heures après la prise, aires sous la courbe plus ou moins abrégées, associations médicamenteuses choisies, etc.). Le patient greffé reçoit par exemple comme médicament le Cellcept® et non son médicament générique. Ceci vient du fait que les laboratoires princeps concèdent des conditions d'achats très favorables aux hôpitaux. L'initiation du traitement anti-rejet pourrait se concevoir directement avec le médicament générique ce qui éliminerait les problèmes de variabilité de concentration lors de la substitution.

Les immunosuppresseurs, les anti-épileptiques et l'hormone thyroïdienne sont trois classes pharmacologiques très difficiles à stabiliser. Ces molécules possèdent une grande variabilité inter- et intra-individuelle et une marge thérapeutique étroite. Leurs biodisponibilités dépendent de nombreux paramètres comme l'heure de la prise médicamenteuse, le fait que le patient soit à jeun ou non, la boisson avec laquelle il va prendre le médicament…

Pour les autres pathologies comme l'HTA, le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'hypercholestérolémie etc… les patients greffés peuvent prendre les médicaments génériques. De plus, quand le brevet d'un médicament tombe dans le domaine public, le laboratoire qui va commercialiser le médicament générique va éviter d'y inclure des excipients à effet notoire et des substances inutiles comme les colorants qui sont souvent très allergéniques. La composition d'un médicament générique est donc souvent plus pertinente en égard à sa sécurité clinique.

4. Traitements complémentaires

Le patient greffé peut souffrir d'**anémie** (due à l'azathioprine, au MMF, aux inhibiteurs de la m-Tor, à une carence martiale, à une infection à CMV, ou à parvovirus B19, ou à un syndrome lymphoprolifératif) qui pourra être corrigée par des injections d'agents stimulant l'érythropïèse (*Aranesp®),* voir par de l'acide folique et/ou par du fer (*Venofer® Tardyferon®…).* La prise en charge de l'anémie post-transplantation rénale est indispensable afin d'améliorer la survie du greffon rénal, de diminuer la morbidité cardiovasculaire et d'assurer une qualité de vie meilleure au patient transplanté rénal. Certains d'entre eux développent même une polyglobulie, qui nécessite parfois un traitement spécifique (41).

Les transplantés d'organes sont beaucoup plus sensibles aux infections à cause des médicaments immunosuppresseurs et bien souvent, ils prennent des médicaments en prophylaxie d'**infections** comme le *Bactrim®, le Rovalcyte® ou le Zélitrex®* dont nous reparlerons.

L'ostéoporose est une **complication majeure des transplantés d'organes** (responsable de l'ostéonécrose aseptique épiphysaire). C'est une priorité dans la prise en charge globale du patient. La perte osseuse est rapide, dans les 3 à 6 premiers mois post greffe, et est induite par les traitements anti-rejet (glucocorticoïdes, ciclosporine…). Elle aggrave souvent un état préexistant de fragilité osseuse due à une immobilisation prolongée, à la maladie initiale ayant nécessité une corticothérapie prolongée (BPCO, hépatite auto-immune, maladie hématologique, myélome, fibrose pulmonaire) et/ou à une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite cholestatique. Il faut rechercher une carence vitamino-calcique et un hyperparathyroïdisme secondaire. De plus **le greffé ne doit pas s'exposer au soleil et doit donc être systématiquement supplémenté en vitamine D** (*Uvedose®, ZymaD®*) surtout en hiver. Il faut lui conseiller de privilégier les poissons gras (morue, cabillaud, saumon) dans son alimentation. On peut aussi le supplémenter en calcium voire même utiliser des biphosphonates (42).

Il faut penser à une prise en charge si besoin par des chélateurs du phosphore (*Renagel®*, *Fosrenol® ou Eucalcic®* avec calcium) et/où par un chélateur du potassium (*Kayexalate®*). Le potassium se trouve en particulier dans les fruits et légumes secs, le chocolat et les bananes). Le traitement de **l'hyperuricémie** n'est recommandé qu'en cas de crise de goutte ou de lithiase. L'association azathioprine-allopurinol est formellement contre-indiquée du fait du risque d'aplasie (le *Bénémide®* est contre indiqué en cas d'IR sévère).

Les transplantés du foie prennent souvent du *Delursan®* pour lutter contre les lithiases biliaires.

G. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

1. Les protocoles d'immunosuppression

Ils sont très variables et sont toujours composés de plusieurs médicaments immunosuppresseurs. Le traitement est adapté à chaque patient, afin de trouver un juste équilibre entre la prévention du rejet et les complications engendrées par l'immunosuppression. Les risques de rejet dépendent des :

- **Caractéristiques du receveur :** âge, race, antécédents tumoraux et viraux, HTA, dyslipidémie…
- **Caractéristiques du donneur :** âge, maladie vasculaire…
- **Degré de compatibilité HLA entre le donneur et le receveur**
- **Qualités du greffon :** donneur vivant ou décédé, temps d'ischémie froide, type de greffe…

Le nombre d'immunosuppresseurs et leurs doses sont à adapter en fonction de ces paramètres et du temps écoulé depuis la greffe (43). **Le risque de rejet**, plus élevé dans les trois premiers mois après la greffe, est **majeur lors du premier mois** (impliquant une immunosuppression **plus intense** pendant cette période) et **diminue par la suite**.

Le traitement d'induction (la 1ère phase) correspond à la **phase d'acceptation** de la greffe par le receveur, durant laquelle les **doses** utilisées sont **fortes**. Ainsi, dans les **premiers jours post greffe**, il est intéressant d'utiliser un **anticorps** souvent monoclonal afin d'induire l'immunosuppression pendant **quinze jours à un mois** en plus de la trithérapie (corticoïdes en IV avec un anticalcineurine et un inhibiteur de la m-Tor ou un antimétabolite per os).

Après le premier mois, la plupart du temps on passe à une **trithérapie** orale qui se compose :

- d'un anticalcineurine
- d'un inhibiteur de la m-Tor ou d'un antimétabolite
- d'un corticoïde per os

Lors de cas exceptionnels comme une greffe de jumeau homozygote avec donneur vivant, le traitement est beaucoup plus léger.

Durant la phase d'entretien, **plus on s'éloigne de la greffe** et **plus le nombre de médicaments composant le « cocktail » immunosuppresseurs et leurs posologies sont réduits** (parfois bithérapie après trois mois). Le degré d'immunosuppression dépend aussi du

risque de rejet du patient. Les patients les plus à risque sont ceux à **risque immunologique**, ceux qui ont un **greffon non optimal**, et ceux qui ont des **risques cardiovasculaires ou métaboliques**. On a aussi vu que le choix des molécules dépend souvent de leurs effets indésirables (dose-dépendants quelques fois) et du profil morbide de chaque patient (diabète, HTA…).

Les protocoles d'immunosuppression utilisés qui permettent d'obtenir une survie du transplant rénal de 90 % à 95 % à un an et une incidence de rejet aigu de 10 % à 20 % sont :

- Ciclosporine – MMF – Corticoïdes
- Tacrolimus – MMF – Corticoïdes
- Ciclosporine – Sirolimus – Corticoïdes
- Tacrolimus – Sirolimus – Corticoïdes

Les corticoïdes sont moins utilisés que par le passé afin de limiter les risques comme l'HTA, l'obésité, le diabète, la fragilité osseuse... (9)

A l'hôpital de la Conception à Marseille, des chercheurs ont comparé les résultats à 3 ans d'un protocole comparant les associations médicamenteuses ciclosporine/azathioprine versus tacrolimus/mycophénolate mofétil chez 289 patients transplantés rénaux. Le critère principal de jugement était la prévalence de rejet aigu clinique et histologique à un an, les critères secondaires étaient les complications de l'immunosuppression et la fonction rénale.
Ils ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence en termes de survie des greffons et des patients, mais qu'il y avait **moins de rejet aigu et une meilleure fonction rénale dans le groupe ayant tacrolimus/MMF**. La différence de clairance à la créatinine était de 10 ml/min à trois ans (44).

2. Quand aborder la notion de traitement anti-rejet avec le patient ?

Plusieurs études ont démontré que **les principales informations concernant la thérapeutique médicamenteuse étaient bien communiquées au patient mais qu'elles étaient données parmi beaucoup d'autres toutes aussi importantes** (45). Beaucoup de professionnels de santé pensent qu'il faut commencer à donner les informations sur la thérapeutique médicamenteuse au moment du bilan pré-greffe. Le patient doit être conscient de ce que le traitement va représenter par la suite. Mais il s'agit d'une période d'attente, qui peut être extrêmement angoissante, le patient est préoccupé par les risques de l'intervention chirurgicale et ne retient pas ces informations. Les patients ne sont donc pas forcément les plus à même pour comprendre et pour écouter. C'est pourquoi il serait intéressant de leur remettre un livret qui contiendrait des explications sur l'après greffe et les traitements comme le mentionne C. Montagnat-Tatavin (46). Le patient aurait un document fiable, il pourrait alors le lire calmement, à distance, chez lui, quand il le souhaite.

Il pourrait par la suite poser les questions qu'il souhaite approfondir aux professionnels de santé. C'est ce que l'équipe du CHU Brabois fait dans son service de néphrologie.

Les chirurgiens de l'hôpital de la Croix-Rousse ont proposé aux pharmaciens de se charger d'informer les patients après la transplantation sur leurs traitements médicamenteux. C'est ainsi qu'a été créée une consultation de pharmacie en mars 1999. Fin 2008, ils avaient rencontré plus de 350 patients. « Dès sa mise en place**, la consultation de pharmacie a été intégrée au programme de suivi dont bénéficient tous les patients au même titre que les consultations de dermatologie, diabétologie, diététique et échographie de sortie pour ne citer que ceux-là**. Elle est indiquée par le chirurgien et proposée par le cadre de santé au patient qui y adhère librement. **La consultation est programmée en général la veille du départ du patient**. Initialement, c'est la volonté de communiquer au patient transplanté du foie les informations essentielles pour **lui permettre d'être autonome dans la prise de ses médicaments** et d'éviter des conséquences graves liées à des erreurs qui a justifié la création de cette consultation en 1999. Des travaux ont montré qu'une partie des rejets aigus tardifs est due à une non-observance au traitement immunosuppresseur, à une thérapeutique rendue inefficace par des traitements associés ou à des règles hygiéno-diététiques non adaptées ».

Comme B. Charpiat l'explique dans son article, « une des limites de la consultation hospitalière actuelle est l'absence de suivi des patients au long cours ». Dans ce contexte, il convient de s'interroger sur les perspectives d'exercice qui peuvent se présenter au pharmacien, qu'il soit hospitalier ou officinal (47). Une étude a été menée de février 1997 à janvier 1999 sur des personnes qui venaient de subir une transplantation rénale au Medical College of Georgia. La moitié des patients suivaient des consultations pharmaceutiques avec un pharmacien clinicien à chaque visite de contrôle durant les 12 mois post-transplantation. Ils évoquaient entre autre les modalités de prise des médicaments, les adaptations posologiques ainsi que le tableau de prise médicamenteuse optimal pour être le plus observant possible. Cette étude a démontré **que le taux d'observance pouvait être supérieur à 80 % au cours de la première année post-transplantation lorsqu'un pharmacien assurait un suivi tout au long de l'année** (48).

Les idées que se font les patients de leurs traitements médicamenteux évoluent au cours du temps et l'apparition d'effets indésirables difficiles à gérer ou considérés comme inacceptables peuvent sérieusement **altérer la qualité de l'observance médicamenteuse initialement correcte**. La mise en place de consultations de suivi, par un pharmacien officinal en particulier, doit être l'objectif à atteindre une fois que la mise en place d'une consultation de sortie est acquise. La **mise en place de consultations de suivi avec des d'entretiens régulièrement programmés, dont une partie se déroulerait à l'officine, permettrait de poursuivre l'exploration de l'évolution au cours du temps des idées que se font les patients de leur traitement** (47).

3. Pourrait-on un jour arrêter de prendre son traitement immunosuppresseur ?

Après l'opération chirurgicale, le parcours de soin du patient transplanté rime avec parcours du combattant. S'il est toute fois vrai qu'il est plus facile de prendre des médicaments tous les jours que de devoir être dialysé plusieurs fois par semaine, tous les greffés d'organe témoignent de la lourdeur du traitement anti-rejet. De plus, les médicaments immunosuppresseurs entrainent de nombreux risques : infections, cancers et maladies cardio-vasculaires.

Une équipe de chercheurs américains de **l'Institut de thérapie cellulaire du Kentucky** a peut-être trouvé une solution pour éviter aux greffés de prendre ce traitement à vie : une **double greffe de moelle osseuse et de rein**. Huit patients viennent d'expérimenter cette technique, encore au stade de recherche au centre de transplantation du Northwestern Memorial Hospital de Chicago, qui pourrait révolutionner les transplantations d'organes : leur système immunitaire a été préparé par une greffe de moelle osseuse de leur donneur vivant. Les reins des mêmes donneurs ont ensuite été greffés.

Pour éviter que les cellules de la moelle osseuse du donneur attaquent leur système immunitaire, mécanisme connu appelé **GVHD** (Graft-versus-host disease ou maladie du greffon contre l'hôte), les chercheurs ont mis au point un protocole particulier. Séances de chimiothérapie, radiothérapie, injections de cellules souches du sang du donneur et de mystérieuses cellules (qui aident à éviter le système de rejet immunitaire) dont la nature exacte est encore tenue secrète. Il ne s'agissait pas d'un traitement dit myéloablatif, utilisé habituellement pour la greffe totale de moelle osseuse, traitement particulièrement lourd qui détruit la totalité de la moelle du receveur. Les chercheurs ont réussi ici à créer ce qu'on appelle un **chimérisme**, c'est-à-dire la coexistence de cellules du donneur et du receveur au sein de la moelle osseuse du greffé.

Aucun cas de rejet n'a été relevé chez les huit patients de l'essai, qui n'avaient, la plupart du temps, aucun lien de parenté avec les donneurs. Et parmi eux, cinq ont toléré le rein qu'on leur a transplanté en stoppant leur traitement immunosuppresseur sur des durées allant de 4 à 18 mois (49).
Parfois, il peut arriver que **le médecin du centre de transplantation décide d'interrompre le traitement immunosuppresseur quelques jours** (souvent 4 jours) chez un greffé d'organe. C'est pour permettre à **l'organisme de pouvoir se défendre** quand le patient est atteint d'une bronchite par exemple ou d'une autre infection nécessitant un traitement antibiotique.

H. PRÉVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Prenons l'exemple des **patients transplantés rénaux** qui **resteront toujours des insuffisants rénaux chroniques malgré la greffe** (à un an, 75 % des greffés rénaux ont une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/min) (50). Cela signifie que les co-morbidités et les complications rencontrées chez l'IRC se retrouvent chez le transplanté rénal (risque cardio-vasculaire élevé avec HTA, dyslipidémie…). Le risque de survenue d'un événement coronarien dans les dix ans est supérieur ou égal à 20 % du fait de l'association des facteurs de risque cardiovasculaires classiques, des risques liés à l'insuffisance rénale et des risques liés au traitement immunosuppresseur, le tout justifie une surveillance étroite (21).

On associe donc aux traitements immunosuppresseurs des antihypertenseurs, anti-protéinuriques, hypolipémiants, EPO, calcium… Un traitement préventif par aspirine est recommandé chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé ou en cas de cardiopathie ischémique connue.

1. Hypertension artérielle

A un an, 75 % des greffés sont hypertendus. L'objectif tensionnel recommandé pour un patient transplanté doit être **inférieur à 130/80 mm Hg**. Les causes de l'hypertension sont très nombreuses chez le patient transplanté. Elles peuvent être liées au traitement immunosuppresseur (en particulier à la ciclosporine), liées au greffon (pathologie du rejet, récidive de la néphropathie, réduction néphrotique), liées au patient.

L'hypertension artérielle (HTA) est associée à une forte morbi-mortalité chez le patient transplanté. Il faut tenir compte en revanche des variabilités possibles entre l'auto-mesure tensionnelle faites tranquillement par les malades et la pression artérielle mesurée en consultation par le médecin du fait du contexte. L'auto-mesure tensionnelle permet d'identifier les vrais hypertendus et les répondeurs au traitement (51).

Son traitement est fondamental car il s'agit d'une complication qui peut affecter la survie à long terme du patient et du transplant. Tout d'abord il faut rappeler aux patients les **mesures hygiéno-diététiques** (notamment un apport limité en sel inférieur), puis si les chiffres tensionnels ne diminuent pas assez, penser à **choisir les immunosuppresseurs les moins hypertensifs** (tacrolimus, inhibiteurs de la m-Tor et anti-métabolites) (5).

S'il est nécessaire de débuter un **traitement de première intention,** une molécule de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**) sera privilégiée (*captopril, lisinopril*). Sinon on fera appel à la classe des **sartans** (*irbésartan, losartan*) surtout s'il y a une protéinurie (attention ces derniers sont hyperkaliémiants). Ces deux classes

médicamenteuses sont néphroprotectrices. Enfin **en deuxième intention**, on pourra utiliser les diurétiques qui diminuent la rétention hydro-sodée.

2. Les dyslipidémies

Toute **anomalie du bilan lipidique** justifie une prise en charge **diététique en première intention** puis une prise en charge **médicamenteuse en deuxième intention** s'il n'y a pas de résultat au bout de trois mois. Un **bilan lipidique semestriel** est obligatoire pour détecter les anomalies du cholestérol total, des LDL voir des triglycérides. Le but est de ramener la concentration en LDL-cholestérol à moins d'1 g/l.

On utilisera des **statines** (*atorvastatine* Tahor®*, simvastatine* Zocor® Lodales® et *pravastatine* Vasten® Elisor®*),* ou un fibrate en fonction du débit de filtration glomérulaire DFG (ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique sauf le *bézafibrate* Béfizal® dont la posologie est à adapter). On peut aussi utiliser des résines chélatrices des sels biliaires (*cholestyramine* Questran®) ou des inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (*ézétimibe* Ezetrol®). Au niveau du traitement immunosuppresseur, il faudra **préférer le tacrolimus** à la ciclosporine, et un anti-métabolite plutôt qu'un inhibiteur de la m-Tor (21).

3. Le diabète de novo post-transplantation

Le **diabète** de novo représente une des complications des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation. En effet, 24 % des transplantés rénaux développent un diabète trois ans après la transplantation (9 % après trois mois). Un contrôle régulier des **glycémies à jeun** du patient est nécessaire (surtout à chaque consultation). Le diagnostic de diabète est posé si deux glycémies à jeun sont ≥ à 1.26 g/l (7 mmol/l) ou si une glycémie non à jeun est ≥ à 2 g/l (11.1 mmol/l).

Les principaux traitements incriminés sont les corticoïdes et le tacrolimus, en particulier associés et à des doses élevées. Une attention particulière doit être portée à la glycémie après tout changement de molécules immunosuppressives dans le protocole (5).

Les conséquences à long terme de ce diabète sont une moindre survie des greffons et des patients. Il faut **diminuer les doses de corticoïdes** voir les supprimer et **préférer la ciclosporine** au tacrolimus. Pour traiter le diabète, il faut préférer injecter de l'**insuline** tout en gardant à l'esprit qu'il faut diminuer les doses en fonction de la progression de l'insuffisance rénale, on a aussi per os le répaglinide Novonorm®. Quasiment tous les autres antidiabétiques oraux (ADO) sont contre-indiqués dès une IR modérée (sauf le répaglinide et les inhibiteurs de l'α-glucosidase comme l'Acarbose® contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère avec un DFG < 25 ml/min).

I. LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Les perturbations glycémiques et lipidiques induites par les traitements immunosuppresseurs font privilégier une alimentation équilibrée en **limitant les sucres rapides, les graisses saturées et en privilégiant les fruits et légumes, la volaille, le poisson et les acides gras omégas 3 polyinsaturés**. Il est important de rappeler le **régime diététique sous cortisone** : riche en calcium, pauvre en sel, glucides et lipides.

Il faut par exemple que les greffés rénaux boivent de l'eau en quantité suffisante mais pas excessivement (1,5 à 2 litres par jour), qu'ils réduisent leurs apports en phosphore à 800 mg/jr, qu'ils évitent les carences vitaminiques, qu'ils **limitent leurs apports en sel** (car il augmente la tension artérielle) et qu'ils bannissent les sels de régime qui contiennent du potassium. L'**apport normo-protidique** (< 1,2 g/kg/jr) permet de ne pas « surcharger » les reins. Les eaux gazeuses sont plus salées que les eaux plates. Quand il fait très chaud, on transpire et donc on perd du sel. A ce moment, il faut être prudent si le greffé suit un régime hyposodé. On peut augmenter sa consommation en eau lors de grosses chaleurs. La contention médicale veineuse est un moyen de lutter contre les œdèmes.

Il faut pratiquer une **activité physique régulière** adaptée en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de santé de chacun. Les sport violents sont fortement déconseillés (ceux à risque de contact et de blessure comme le rugby, le football, les sports de combat, la plongée sous marine). La reprise d'une activité essentiellement dynamique doit être progressive en raison du risque cardio-vasculaire important chez les transplantés.

Le tabagisme est associé à une fréquence plus élevée de pathologies cardio-vasculaires et de tumeurs chez le transplanté et à une diminution de la survie du transplant. Il faut donc aider le patient à **arrêter de fumer** (substitution nicotinique par exemple). Il faut bien évidemment **modérer** sa consommation d'**alcool** (9).

Le patient doit avoir régulièrement un contrôle de ses **glycémies à jeun** (un diabète de novo sera traité par insulinothérapie), de sa **pression artérielle** (qui doit être < 130/80 mm Hg en l'absence de protéinurie chez un transplanté rénal), de son **indice de masse corporelle** (éviter l'obésité IMC > 30). On peut lui conseiller d'acheter un pèse personne, un thermomètre et un tensiomètre. Pendant les trois premiers mois, il doit se surveiller lui-même tous les jours. Ensuite, il devra se surveiller tous les trois jours puis toutes les semaines. Les greffés doivent avoir un **bilan lipidique semestriel** (détecter anomalies du cholestérol total, des LDL puis des triglycérides principalement dues aux sirolimus, tacrolimus, corticoïdes et ciclosporine) et un **suivi cardiologique annuel** (ECG, échocardiographie) (21).

Le patient greffé doit aussi avoir une **hygiène bucco-dentaire parfaite** car la prise de certains médicaments immunosuppresseurs entraine des infections voir une hypertrophie gingivale (notamment avec la ciclosporine).

Lors de la toilette quotidienne, il faut insister sur les zones de plis, bien se brosser les dents après chaque repas, se laver les mains régulièrement (particulièrement après avoir été aux toilettes, avant de préparer un repas et avant de manger).

Le patient greffé doit **prendre soin de sa peau**. Il faut qu'il surveille sa cicatrice post opératoire et si elle devient rouge, chaude et/ou douloureuse, il doit aller voir son médecin. Il doit consulter un dermatologue tous les ans du fait du risque de cancers cutanés plus élevé. Si un grain de beauté se modifie, grossit et devient asymétrique avec des contours irréguliers, il doit consulter rapidement. Le patient greffé ne doit pas s'exposer au soleil, encore moins sans protection. Il doit se protéger des UVA et UVB, en particulier lors d'activités en plein air.

J. PROPHYLAXIE ET SUIVI DU PATIENT TRANSPLANTÉ

1. Prophylaxie infectieuse

L'utilisation de corticoïdes favorise plutôt la survenue d'infections bactériennes et fongiques tandis que les autres immunosuppresseurs favorisent les infections virales et à germes intracellulaires. Le germe incriminé diffère selon le temps écoulé depuis la greffe. Pendant le premier mois post-greffe, les infections sont principalement dues à des agents infectieux présents avant la greffe chez le donneur ou le receveur (CMV, hépatite B et C, HSV), il peut également s'agir d'infections nosocomiales. Du premier au sixième mois le risque d'infection opportuniste, aspergillose et pneumocystose notamment, est important. Au-delà de 6 mois, quand le greffon est fonctionnel, le risque infectieux est plus faible.

La réactivation des virus des hépatites n'est pas rare, l'infection chronique par le VHC constituant d'ailleurs la première cause de maladie hépatique après transplantation rénale. **L'hépatite virale C** représente toujours un problème grave chez les transplantés d'organe, toutefois les mesures basées sur les préventions de la transmission et la surveillance de cette infection par des techniques moléculaires a permis d'atténuer ces dernières années son impact sur la qualité et la survie du greffon. Les transplantés doivent garder en permanence une **immunité anti-HBs efficace**. Il est recommandé une surveillance de la concentration d'anticorps anti-HBs une fois par an. En cas de concentration inférieure à

10 mUI/ml, un rappel vaccinal ou une nouvelle vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée (9).

L'infection à **human papilloma virus** (HPV) est plus fréquente chez les greffés rénaux et leur prévalence augmente avec l'ancienneté de la greffe. Il s'agit de lésions multiples (verrues et condylomes), récidivantes et résistantes au traitement. Le risque de dégénérescence maligne à type de carcinomes cutanés constitue la gravité de l'infection à HPV, d'où la nécessité d'un traitement précoce des lésions et d'une surveillance au long cours (52). Concernant le CMV **cytomégalovirus**, si le donneur a une sérologie positive et le receveur une sérologie négative, il faut utiliser du *Rovalcyte®* valganciclovir à raison de 450mg 2 fois par jour pour une durée minimale de trois mois. Il existe aussi un autre anti-viral, le *Zélitrex®* valaciclovir. Si le donneur et le receveur ont des sérologies négatives, il n'y aura pas de traitement prophylactique. La prophylaxie antivirale anti-CMV est aussi efficace sur le HSV (herpes simplex virus 1 et 2). En revanche, les infections à **Epstein-Barr virus** susceptibles d'induire ultérieurement un syndrome lymphoprolifératif, à **BK virus** responsable de neuropathies sévères, ou à Herpes virus humain 8 pouvant induire des sarcomes de Kaposi, ne possèdent pas aujourd'hui de prophylaxie.

Le traitement des infections à HSV et VZV chez les transplantés est analogue à celui de la population générale, sauf dans les cas de lésion extensive ou de localisation méningée, pour lesquelles un traitement parentéral par aciclovir doit être instauré de façon urgente. Il n'y a généralement pas de prophylaxie HSV après le troisième mois, et les recommandations sont celles appliquées à la population générale avec prise de valaciclovir pendant six mois pour les patients ayant plus de six récidives par an de lésions oro-faciales ou génitales (53). Les transplantés risquent aussi des candidoses, aspergilloses et cryptococcoses.

En transplantation rénale, les cas de **pneumocystose pulmonaire** (PCP) rapportés sont en augmentation, notamment sous la forme de petites « épidémies ». La **prophylaxie** par **triméthoprime/sulfaméthoxazole** *Bactrim®* (**400/80 mg** par jour pendant plus d'un an) peut s'avérer suffisante. Cette prophylaxie est aussi efficace contre Toxoplasma gondii (responsable de la toxoplasmose) (21). Après une épidémie dans un centre de transplantation en 2010, des chercheurs ont évoqué l'hypothèse d'une **transmission inter-humaine aérienne ou environnementale** car l'analyse des données cliniques, biologiques et épidémiologiques des neuf cas de PCP diagnostiqués en neuf mois a montré que chacun des receveurs infectés était entré en contact avec au moins un autre patient atteint de pneumocystose pulmonaire durant l'hospitalisation post-transplantation ou lors des consultations régulières. Les chercheurs ont trouvé une homogénéité totale des séquences d'ADN de Pneumocystis jirovecii chez les patients transplantés rénaux infectés (54).

2. Vaccinations

De façon générale, **il est préférable d'obtenir une première immunisation avant la transplantation**. Il faut notamment vérifier les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Après la transplantation, il est préférable de **ne pas effectuer de vaccination dans les 6 premiers mois post-transplantation**, l'immunosuppression importante conduisant à une protection inefficace. De plus, **les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** chez les patients transplantés comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, la tuberculose et le vaccin polio oral. Le vaccin contre la fièvre jaune est demandé lors de voyages en Amérique du sud ou en Afrique noire mais il est contre-indiqué chez le transplanté. **Les vaccins inactivés sont autorisés**. Il faut un rappel annuel contre le virus de la grippe et éventuellement contre l'hépatite B selon le taux d'anticorps. Il faut aussi un rappel tous les 10 ans contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite A et la poliomyélite en utilisant le vaccin polio inactivé.

Chez les transplantés rénaux, normalement vaccinés contre le pneumocoque avant transplantation, une nouvelle vaccination anti-pneumococcique est recommandée tous les 3 à 5 ans en raison d'une diminution spontanée des concentrations d'anticorps après cette période.

Le patient transplanté doit éviter tout contact avec des personnes susceptibles d'être infectées. Certains virus sont peu dangereux (rhume), d'autres nécessitent un **éloignement de la personne malade** (varicelle, rubéole, rougeole, coqueluche, grippe). En cas de besoin, il faut prévoir au moins 2 mois à l'avance les vaccins pour un départ à l'étranger.

3. Surveillances biologiques et cliniques

Le suivi du patient transplanté rénal a été clairement définit par l'HAS. Je suivrai cet exemple pour évoquer les surveillances biologiques et cliniques même si elles diffèrent peu pour les autres organes greffés (21).

En plus du suivi cardio-vasculaire (HTA, diabète, anomalie lipidique, obésité) que nous avons vu précédemment, il y a un **suivi biologique régulier** (tous les 2 à 3 mois) et des **consultations obligatoires dans le centre de transplantation 2 à 3 fois par semaine jusqu'au troisième mois après la transplantation**, puis toutes les 2 semaines entre le $4^{ème}$ et le $6^{ème}$ mois après transplantation puis une consultation une fois par mois entre le $7^{ème}$ et $12^{ème}$ mois et par la suite, tous les 1 à 4 mois après la première année post-transplantation.

Au début le suivi rapproché se fait dans le centre de transplantation puis au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la transplantation, il y a un relais par les professionnels de ville pour éviter au patient de se déplacer jusqu'au centre (21).

Le bilan minimal de routine inclut un **interrogatoire** avec **examen médical**, une **mesure** de la **pression artérielle**, du **pouls** et du **poids** (IMC), une **numération formule sanguine**, un **ionogramme sanguin** avec en plus dosage de la **créatinine** (pour déterminer la clairance à la créatinine), un **bilan lipidique** et une **glycémie à jeun** (Hb glyquée pour les diabétiques), un **ECBU** (prévention des infections urinaires par le cotrimoxazole chez les transplantés), des **analyses urinaires** (natriurie, glycosurie, hématurie, protéinurie…) ainsi que le **dosage des anti-calcineurines et autres immunosuppresseurs** (et la recherche de leurs effets indésirables) pour l'adaptation posologique (5).

Le médecin du centre de transplantation rénal peut rajouter s'il le souhaite un bilan hépatique (ASAT, ALAT, γGT), une protéinurie sur 24h ou un rapport protéinurie/créatininurie, un écho-doppler du transplant s'il y a une altération de la fonction rénale voir une **ponction-biopsie rénale** (55).

Les transplantés doivent aussi avoir un **examen cutanéo-muqueux complet** par un dermatologue chaque année pour éliminer un cancer cutané ou une maladie de Kaposi. Il faut aussi **doser** annuellement la **calcémie, la phosphatémie, la vitamine D, la parathormone** et faire un **examen densitométrique** pour évaluer l'ostéonécrose.

Pour résumer, chez un patient greffé rénal on a donc :

- une **surveillance de la fonction rénale** (et échographie du transplant),
- un **suivi immunologique** (avec recherche des anticorps anti-HLA une fois par an en dehors de tout événement immunisant),
- un **suivi du traitement immunosuppresseur**,
- un **suivi des risques cardio-vasculaires** (HTA, dyslipidémie, diabète),
- un **suivi de la polyglobulie** (augmente le risque thrombo-embolique),
- un **suivi de l'anémie,**
- un **suivi cardiologique** annuel (ECG, échocardiographie),
- un **suivi carcinologique** (surtout les **lymphomes** post transplantation induit par l'infection à EBV, attention aux receveurs de sérologie EBV négative qui reçoivent un greffon EBV positif mais aussi au **cancer cutané, rénal**, colo-rectal),
- un **suivi osseux** (ostéoporose, ostéonécrose aseptique),
- un **suivi bucco-dentaire** (consultation auprès d'un chirurgien dentiste tous les mois les six premiers mois puis tous les trois mois jusqu'à la fin de la première année post-transplantation et puis deux fois par an les autres années),
- un **suivi gynécologique** (frottis, mammographie et examen complet annuellement),

- et un **suivi infectieux** : PCR, CMV, parvovirus B19, papillomavirus, HHV6, HHV7, HHV8, HSV1, HSV2, VZV, pneumocystis jiroveci, toxoplasmose, B.K. virus (responsable d'une encéphalite démyélinisante), VHB, VHC, VIH, bacille de Koch (responsable de la tuberculose), pneumocoque (5).

Il faut que tous les patients greffés d'organe(s) sachent interpréter quelques résultats de leurs analyses biologiques en particulier la numération formule sanguine NFS (si elle est modifiée, cela peut être la preuve d'une infection ou d'une mauvaise tolérance au traitement). Le greffé du rein doit, entre autre, savoir comparer sa créatininémie et savoir que si elle est augmentée, il faut contacter son médecin. Il faut rendre le patient transplanté d'organe(s) actif dans sa prise en charge, l'éduquer (56).

K. CONSEILS A L'OFFICINE AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS

L'observance est capitale pour éviter un rejet, elle peut s'amoindrir avec le temps car le patient finit par ne plus voir l'utilité de son lourd traitement immunosuppresseur. Les professionnels de santé doivent soutenir le patient pour qu'il puisse gérer son traitement de manière optimale dans sa vie quotidienne. L'observance d'un patient greffé est facile à vérifier avec la date des visites à l'officine et en posant des questions sur les modalités de prise. Le pharmacien d'officine est là pour l'aider à organiser au mieux les prises de ses médicaments grâce à divers conseils :

- Avoir un carnet à portée de main pour noter toutes les interrogations qu'il se pose (puis-je manger tel ou tel aliment, puis-je prendre ce médicament ?). Il peut aussi y noter tout oubli de prise.
- Préparer un pilulier pour l'aider à limiter ses oublis.
- Choisir un lieu de stockage adapté à ses heures de prises (meubles de cuisine, table de chevet, tiroir de bureau…).
- Associer la prise de son traitement à un geste du quotidien (maquillage, rasage, brossage de dents, petit déjeuner, repas du soir…).
- Créer un aide-mémoire pour se rappeler la prise médicamenteuse (rappel automatique sur son téléphone portable, agenda électronique, montre, réveil…).

Un manque d'adhésion non intentionnel se réfère à des limitations en termes de capacités et de ressources de la part du patient, du type oublis, d'un problème de dextérité et/ou de connaissances. Ce type de patient à défaut d'adhésion sera le plus réceptif aux interventions éducatives, il faut des actions visant la complexité des traitements (polymédication), la clarté

des instructions, un effort de communication et la cohérence des messages donnés au patient.

La **périodicité du suivi clinique et biologique** est dictée par l'équipe de greffe et par les recommandations de pratique, il faut la respecter. Le patient greffé d'organe doit **conserver toutes ses ordonnances et ses analyses biologiques**, les classer chronologiquement et rapporter les plus récentes lors des consultations de suivi. On peut lui conseiller d'avoir toujours sur lui une ordonnance mentionnant les médicaments qu'il prend ainsi que 24 heures de traitement pour pallier tout imprévu.

Pour limiter le risque infectieux dû à la diminution des défenses immunologiques du receveur, notamment dans les trois premiers mois post-greffe, outre la **prophylaxie médicamenteuse**, il faut leur conseiller de porter un **masque** lors de manipulations poussiéreuses. Les **vaccinations ne sont pas recommandées dans les six mois suivant la greffe**, **sauf le vaccin antigrippe**, à conseiller. Les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (fièvre jaune, BCG®, ROR®). Toute fièvre est une urgence ! Il est préférable **d'avoir toujours sur soi la carte de greffé** et les coordonnées du centre de greffe (11).

Le risque de néoplasie impose **l'éviction du tabac et une protection** (écran total, chapeau à larges bords, lunettes de soleil, un t-shirt à manches longues et un pantalon plutôt qu'un short ...) **lors de toute exposition solaire** (jamais prolongée et éviter l'exposition entre 11 h et 16 h). Une éventuelle cataracte liée aux glucocorticoïdes impose une visite régulière chez un **ophtalmologiste**.

Surveiller l'automédication et prévenir le patient des risques qu'elle entraine comme éviter l'association des anticalcineurines avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques notamment le **jus de pamplemousse et le millepertuis**. Chez le greffé rénal, il ne faut pas prendre d'AINS qui sont nephro-toxiques. Rappeler les **mesures hygiéno-diététiques** vues précédemment (comme l'arrêt du tabac, avoir une activité physique quotidienne adaptée à chacun, manger équilibré…). Donner systématiquement les **coordonnées des associations de patients greffés** pour qu'ils trouvent une aide, un soutien, des conseils et un partage des expériences.

Conseiller un rendez-vous avec un **chirurgien-dentiste** pour une visite bi-annuelle au minimum. **L'hyperplasie gingivale**, fréquente sous ciclosporine au niveau des incisives, et l'apparition de **candidoses buccales** ou **d'infections herpétiques** imposent une **hygiène buccale attentive** en plus des visites régulières chez le dentiste. Préconiser un **brossage après chaque repas** avec une **brosse à dent souple** (manuelle ou électrique) et un **dentifrice fluoré non abrasif**, il ne faut pas abuser de bain de bouche à la chlorhexidine. Préférer des rinçages avec du bicarbonate de sodium en cas de candidose.

PARTIE II :

PHARMACIENS D'OFFICINES ET PATIENTS GREFFÉS D'ORGANE(S) : QUELS RESSENTIS VIS-A-VIS DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ?

A. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

J'ai créé deux questionnaires dans le but de recueillir le ressenti à la fois des personnes transplantées d'organe(s) prenant un lourd traitement chronique et des professionnels de santé intervenant à l'officine dans la dispensation des traitements immunosuppresseurs à ces patients.

A l'officine, les personnes qui sont transplantées d'un ou de plusieurs organes représentent une minorité parmi tous les patients. La grande majorité de la patientèle souffre plutôt de pathologies chroniques comme le diabète ou l'hypertension artérielle. Même si elle intervient rarement, la dispensation des médicaments immunosuppresseurs par le pharmacien doit requérir toute son attention. Les concentrations plasmatiques optimales sont complexes à obtenir du fait des nombreux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques existants. Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite qui doivent être pris à vie et on sait que l'observance est une variable dynamique dans le temps. Le pharmacien d'officine est l'interlocuteur de proximité pour ces patients, c'est un acteur primordial dans le suivi de l'observance et des interactions médicamenteuses. L'objectif de mon travail a été de connaître les difficultés des pharmaciens d'officine au quotidien, leurs compétences et leurs perceptions de la dispensation officinale face aux personnes transplantées. Je leur ai aussi demandé quelles étaient les informations qui leurs manquaient et qui leurs semblaient importantes à obtenir pour réaliser la dispensation des médicaments anti-rejet.

Les personnes greffées d'organe(s), quant à elles, doivent être parmi les plus observantes concernant la prise de leurs médicaments anti-rejet. Les mesures hygiéno-diététiques quotidiennes sont essentielles. A défaut, ces patients peuvent perdre leur greffon et dans l'attente d'une nouvelle greffe éventuelle, certains verront leur pronostic vital engagé. J'ai souhaité connaître leurs difficultés au quotidien, leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement. J'ai aussi voulu vérifier que les compétences que le patient dit avoir par rapport à son traitement sont réelles. Pour mettre en évidence cela, j'ai réalisé un quiz d'évaluation des connaissances des patients transplantés.

J'ai voulu confronter ces deux visions (professionnel de santé et patient) pour proposer des solutions adaptées à chacun et qui soient en adéquation les unes avec les autres. Mon but est de montrer que les patients transplantés d'organe méritent un suivi renforcé au quotidien pour optimiser la durée de vie de leurs greffons et donc par conséquent de prolonger au maximum leur vie. Le pharmacien d'officine peut aider ces patients en étant à leur écoute, en leur proposant l'activation de leur DP et en les accueillant s'ils le souhaitent lors d'entretiens pharmaceutiques.

L'éducation thérapeutique du patient fait partie des nouvelles missions du pharmacien. J'ai essayé de connaitre la position des pharmaciens d'officine par rapport à cet outil éducatif très réglementé. Dans un dernier temps, j'ai créé des outils pour l'officine à partir des résultats concernant les difficultés et les attentes de chacun (pharmacien et patient).

B. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Vous trouverez en *Annexe 4* une copie de mon questionnaire officinal. Il comprend 16 questions à réponses fermées et parfois multiples. En *Annexe 5*, vous trouverez le questionnaire à destination des patients transplantés d'organe. Ce dernier comprend 16 questions fermées parfois à choix multiple, 8 affirmations à juger selon l'échelle de Likert additionnées de 3 questions ouvertes. Il contient à la fin une partie quizz pour évaluer les connaissances réelles des personnes greffées d'organe(s) avec des affirmations à juger selon l'échelle de Likert.

J'ai créé des représentations graphiques qui facilitent l'analyse des réponses à la plupart des questions posées. Elles permettront de mieux visualiser les résultats afin que les points forts ou au contraire que les problématiques ressortent clairement.

- Le questionnaire à destination des officinaux a été publié et diffusé au niveau national sur le portail des logiciels d'officine LGPI-Global Services de la société **Pharmagest Interactive®**, entreprise spécialisée dans le développement et la commercialisation de solutions informatiques globales pour les pharmacies. Il est apparu en page d'accueil du portail du logiciel LGPI Global Services, dans environ 8000 pharmacies, **du 16 octobre au 03 novembre 2012**.

Les membres de toutes les équipes officinales y ont eu accès. Les résultats recueillis représentent les réponses des pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints, préparateurs et étudiants en pharmacie. La majorité des questionnaires proviennent de pharmacies différentes. Seules sept officines ont posté 2 formulaires, deux officines ont posté 3 formulaires et une seule officine a posté 4 formulaires. Toutes les **réponses sont anonymes**.

- Afin d'obtenir les réponses des patients greffés, je me suis présentée en tant qu'étudiante en pharmacie réalisant une étude pour sa thèse d'exercice au mois de juin 2012 dans des officines de Metz et environs. J'ai déposé les questionnaires dans les officines. Les pharmaciens de chacune des officines proposaient le questionnaire à leurs patients greffés d'organe(s). Ces derniers pouvaient le remplir à l'officine ou à leur domicile. Je suis retournée plusieurs mois après dans ces mêmes officines rechercher mes questionnaires. Au

cours de mes remplacements en officine en Lorraine les mois qui ont suivi, j'ai distribué mon questionnaire aux patients greffés que je rencontrais.

Voici les thématiques abordées chez le pharmacien d'officine :

- Les médicaments immunosuppresseurs les plus dispensés
- La gestion de leurs stocks au quotidien
- Les interactions médicamenteuses rencontrées et leurs gestions
- L'intérêt de l'activation et de l'utilisation du dossier pharmaceutique à l'officine
- Les questions posées par les patients greffés
- Les points faibles pour obtenir des informations concernant la prise en charge officinal des greffés
- Les sources d'informations privilégiées
- L'éducation thérapeutique est-elle envisageable à l'officine pour ces patients ?

Dans la partie résultats qui suit, les questions posées aux pharmaciens d'officine se trouvent dans un encadré vert.

Voici les thématiques abordées chez le patient transplanté d'organe(s) :

- Connaissance et point de vue sur le dossier pharmaceutique
- Connaissance sur leurs traitements
- Connaissance sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter
- Automédication
- Gestion médicamenteuse et oublis de prise
- Besoins des patients par rapport à leurs traitements et à leur quotidien
- Signalement de la greffe aux professionnels de santé
- Point de vue sur leur prise en charge officinale
- Source des documents consultés
- Besoin et désir d'entretien de suivi pharmaceutique

Dans la partie résultats qui suit, les questions posées aux patients greffés d'organes se trouvent dans un encadré bleu.

C. RÉSULTATS DES QUESTIONNAIRES

➢ J'ai **recueilli 364 formulaires valides de la part des officinaux**. Concernant la qualification des personnes m'ayant répondu, il s'agit de **131 pharmaciens titulaires**, de **120 pharmaciens adjoints**, de **99 préparateurs** en pharmacie et de **9 étudiants** (seules 6 personnes n'ont pas précisé leur qualité). Les officines qui ont participé à ce sondage se situent pour **90** d'entre elles en **centre ville**, **95 en périphérie de ville, 138 en milieu rural**, **31 dans un centre commercial**. **Sept officines se situent à moins de 5 km d'un hôpital** effectuant des greffes d'organes.

➢ Sur la cinquantaine de questionnaires destinés aux personnes transplantées distribués, seuls dix neuf m'ont été rendus complétés. Ils conduisent à un échantillon de petite taille mais qui présente l'avantage d'être varié, tant sur l'indication de la transplantation, la date de celle ci, l'âge ou encore le sexe des patients. Toutes les **réponses sont anonymes**.

Parmi les **dix neufs patients transplantés d'organes interrogés**, cinq sont des femmes et quatorze sont des hommes. La moitié d'entre eux vit dans un quartier en périphérie de ville.

- Onze patients sont des transplantés rénaux,
- Six sont transplantés du foie,
- Deux sont transplantés du cœur.

Ces chiffres sont cohérents avec la répartition des greffes selon les organes. J'ai demandé à ces greffés s'ils avaient subi plusieurs transplantations au cours de leurs vies. Trois greffés rénaux m'ont répondu qu'ils avaient été greffés plusieurs fois. Le premier a été greffé trois fois dans sa vie, en 1987 puis une deuxième fois en 2002 et enfin une troisième fois en 2007. Un deuxième patient a été greffé du rein en 1989 puis une deuxième fois en 2009. Un troisième m'a répondu qu'il avait été greffé du rein en 1986 puis une deuxième fois en 2009.

Voici leurs tranches d'âge :

- Un greffé du foie fait partie de la tranche d'âge « 18 – 30 ans »
- Un greffé rénal de la tranche d'âge « 31 – 45 ans »
- Huit font partie de la tranche d'âge « 46 – 60 ans »
- Sept de la tranche d'âge « 61 – 75 ans »
- Deux greffés rénaux font partie de la tranche d'âge « 76 ans et plus ».

Certains transplantés ont peut-être participé à cette étude non pas pour l'intérêt porté à l'analyse des réponses mais pour faire plaisir à leurs pharmaciens qui les suit depuis de nombreuses années. J'ai bien précisé que ces questionnaires étaient anonymes mais je pense que certains patients n'ont pas voulu le rendre car ils craignaient peut être le regard de leur pharmacien vis a vis des réponses données aux questionnaires.

1. Répartition par officine des patients transplantés d'organe(s)

J'ai souhaité connaître la proportion de patients greffés d'organe(s) suivis selon la localisation géographique de l'officine.

En moyenne, combien de patients sont suivis pour une greffe d'organe dans votre officine ?

- moins de 4
- entre 4 et 8
- plus de 8
- ne sait pas

Les figures 11, 12 et 13 schématisent les résultats obtenus.

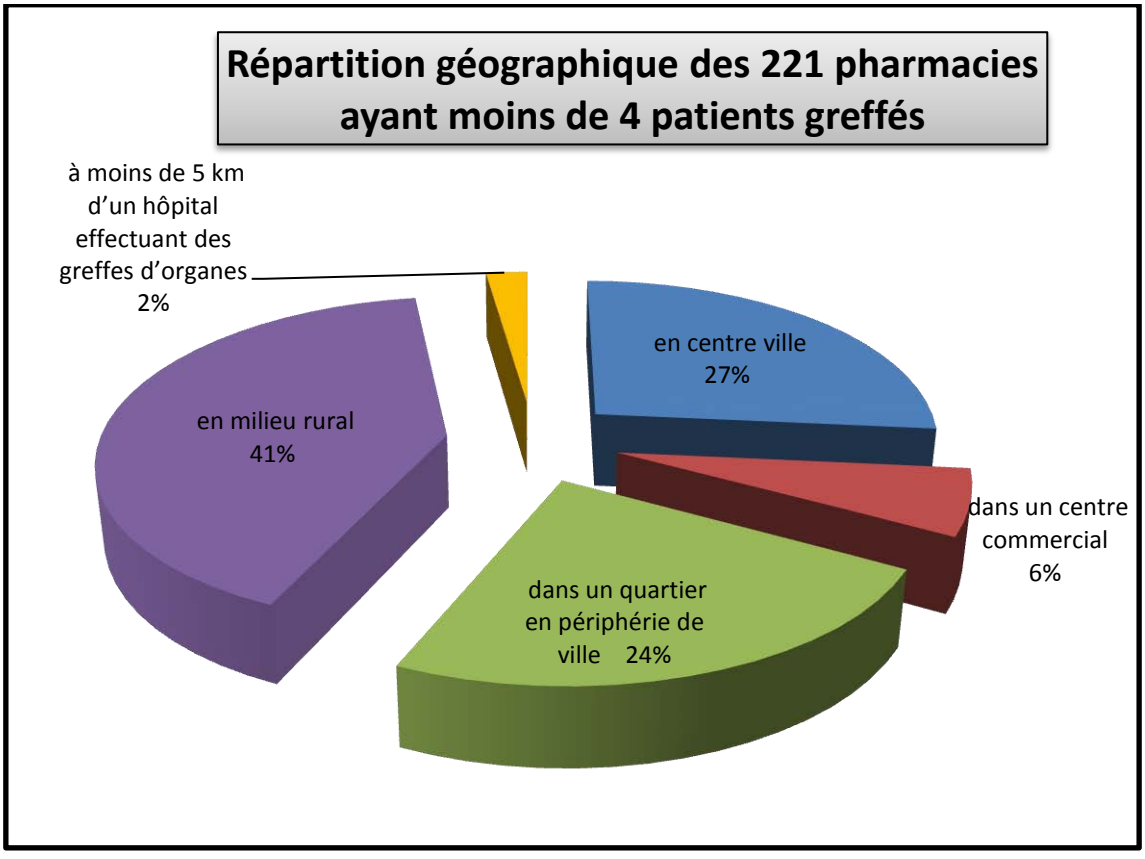


Figure 11 : Répartition géographique des officines qui ont moins de 4 patients greffés d'organes.

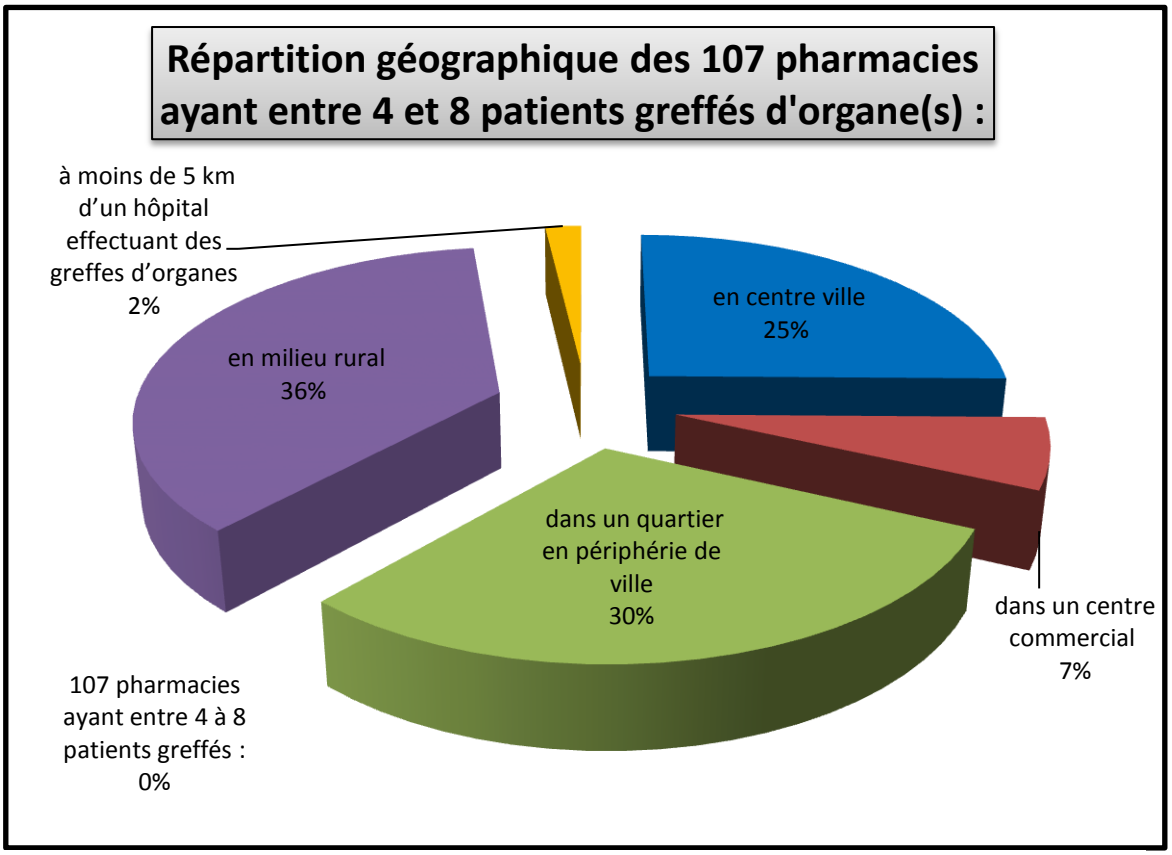


Figure 12 : Répartition géographique des officines qui comptent entre 4 et 8 patients greffés d'organes.

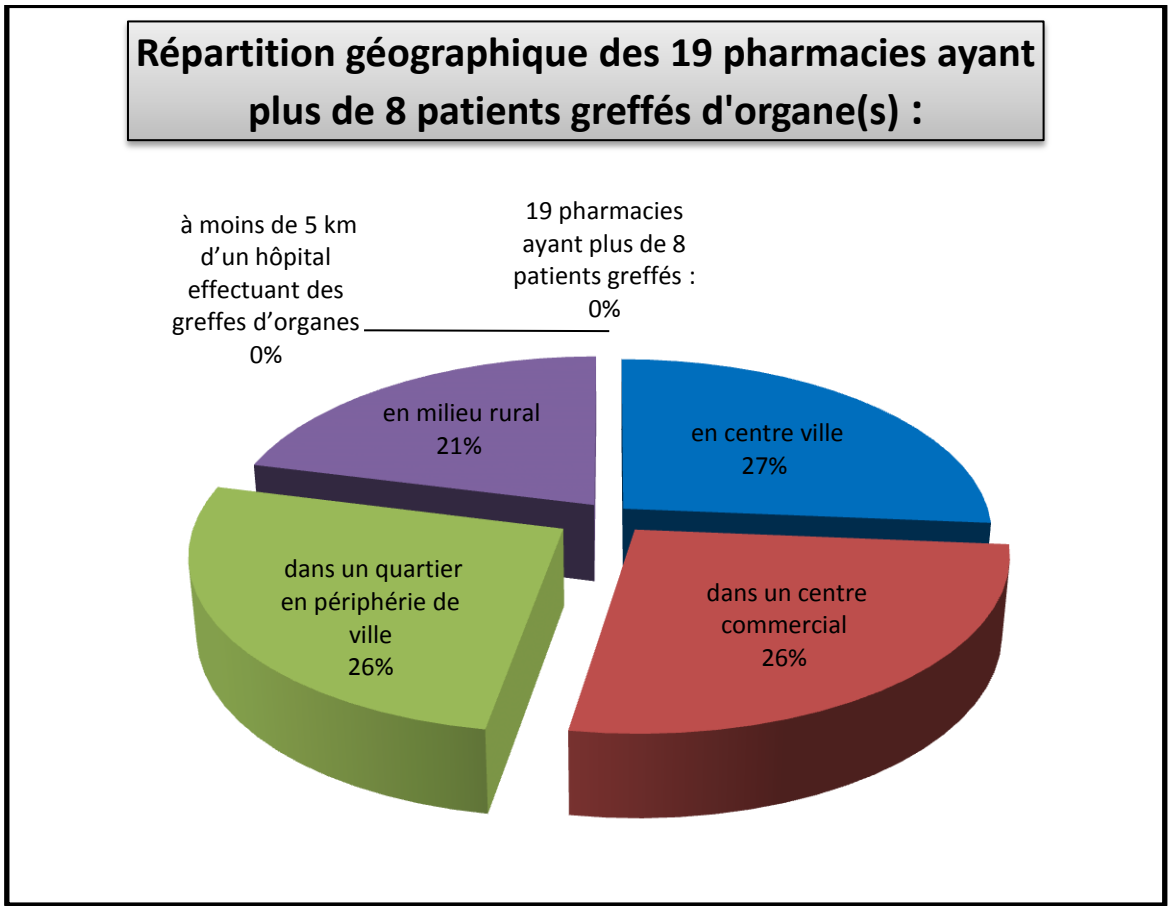


Figure 13 : Répartition géographique des officines ayant plus de 8 patients greffés d'organes.

Au vu de ces graphiques, on peut noter que la localisation géographique de l'officine n'a pas vraiment d'impact sur le nombre de patients greffés suivis. Il y a une légère tendance au fait que plus on se rapproche de la ville, plus le nombre de patients greffés est important. Cette constatation est normale vu la différence de concentration de la population entre le milieu citadin et le milieu urbain.

J'ai demandé à chaque personne greffée où elle habitait. Huit patients vivent dans un quartier en périphérie de ville, cinq patients vivent en milieu rural et quatre en centre ville. Les deux autres patients n'ont pas répondu à cette question. Cette étude montre que lorsque les patients greffés se rendent à l'hôpital pour assister à leurs consultations de suivi post-greffe, **ils ne vont pas exprès chercher leurs médicaments anti-rejet dans la pharmacie la plus proche de l'établissement hospitalier**. Ils m'ont tous dit qu'**ils vont chercher leurs médicaments dans leur pharmacie habituelle proche de leur domicile**.

Grâce à l'excellente répartition géographique actuelle des officines en France, chaque patient peut facilement chercher ses médicaments anti-rejet là où il le souhaite. En cas de besoin, une livraison rapide à domicilie est possible.

2. Médicaments immunosuppresseurs dispensés en ville

Quels sont les médicaments anti-rejet les plus prescrits à vos patients ?

	Réponses
Cellcept®	312
Néoral®	244
Prograf®	230
Imurel®	171
Advagraf®	123
Certican®	54
Myfortic®	50
Rapamune®	45
Sandimmun®	7
Modigraf®	1
Cortancyl®	213
Solupred®	161
TOTAL :	1611

Tableau 2 : Nombre de réponses concernant les immunosuppresseurs dispensés en officine

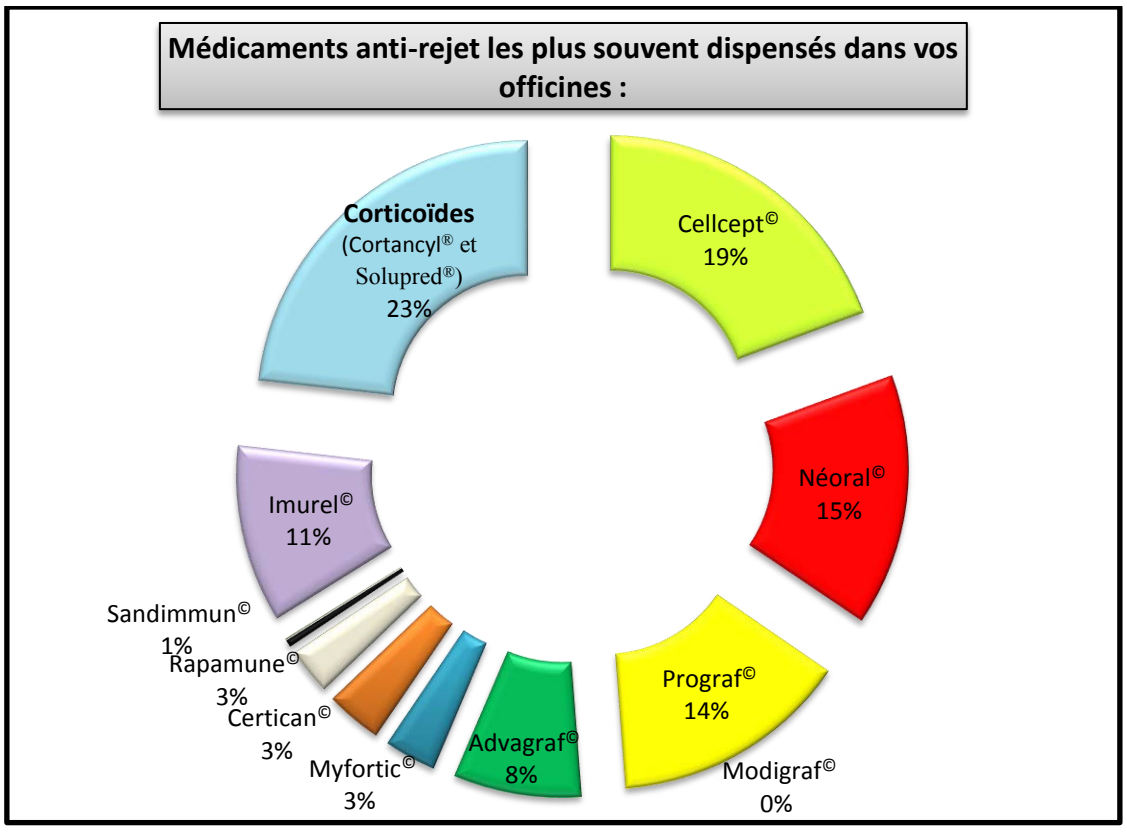


Figure 14 : Proportion des médicaments immunosuppresseurs dispensés en officine

Les corticoïdes représentés par le Cortancyl®(prednisone) et le Solupred®(prednisolone) arrivent en 1ère position des dispensations officinales. Les corticoïdes ont une part très importante dans la prévention du rejet après greffe, même si après plusieurs mois, ils sont donnés à des doses beaucoup plus faibles. Parfois, on peut arriver à retirer complètement les corticoïdes du traitement anti-rejet.

Arrive en **2ème position** le **Cellcept®, qui a pris la place de l'anti-métabolite de référence** dans les prescriptions de médicaments anti-rejets en France (et non plus l'Imurel®). Vu le nombre de prescriptions de Cellcept®, cela mérite que l'on travaille sur la substitution du princeps par son médicament générique (disponible depuis novembre 2010). Il y a un très faible taux de prescription de Myfortic® comparé au Cellcept® (Tableau 2 et Figure 14).

Parmi toutes ces réponses, on peut se demander si les prescriptions d'Imurel® étaient bien toutes destinées à des patients transplantés, et non pas à des patients atteints d'une maladie auto-immune par exemple. Je me suis posée la question car du fait de ses nombreux effets indésirables, l'azathioprine ne fait quasiment plus partie des protocoles de prévention du rejet après une greffe d'organe(s).

Viennent en **3ème position** des délivrances, la classe des inhibiteurs de la calcineurine représentée par la **ciclosporine et le tacrolimus**. En dernière position des molécules immunosuppressives dispensées en officine en France, on retrouve la classe des inhibiteurs de la m-Tor avec l'évérolimus Certican® et le sirolimus Rapamune®.

Parmi la classe des anti-calcineurine, c'est **le tacrolimus qui est le plus prescrit** (70 %) comparé à la ciclosporine (qui est privilégiée chez les patients diabétiques). Les spécialités sous forme buvable sont très peu prescrites car elles sont adaptées à une minorité de personnes qui ne peuvent pas avaler de comprimés comme par exemple les enfants. Mais elles ont aussi une plus grande variabilité de résorption. En revanche, elles ont l'avantage de pouvoir délivrer des doses très faibles qui ne pourraient pas être administrées avec des formes solides.

On note que le tacrolimus est le plus prescrit sous forme de **gélules à libération immédiate** commercialisées sous le nom de Prograf®. Ensuite vient Advagraf®, la forme gélule à libération prolongée plus récente qui a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule prise quotidienne. Enfin, c'est la ciclosporine sous forme micro-émulsionnée commercialisée sous le nom de Néoral® qui est prescrite. L'autre spécialité à base de ciclosporine Sandimmun® n'est que très rarement prescrite du fait de sa mauvaise biodisponibilité.

➢ J'ai interrogé oralement des patients greffés avant de réaliser mon questionnaire. A ma grande surprise, j'ai remarqué qu'ils connaissaient pour la plupart le nom de leurs médicaments anti-rejet en me citant par exemple Néoral® et Cellcept® mais **qu'ils ne pensaient pas toujours que les corticoïdes étaient aussi des immunosuppresseurs**. J'ai donc décidé de mettre dans mon questionnaire adressé aux patients greffés une question fermée à choix multiples :

Votre traitement anti-rejet (médicaments immunosuppresseurs) comporte ?

Seuls dix patients sur les dix-neuf interrogés m'ont signalé qu'ils avaient un corticoïde parmi leurs médicaments immunosuppresseurs. Est-ce que les neuf autres patients interrogés n'ont réellement pas de corticoïdes à prendre ? Ou est-ce que pour eux cette classe médicamenteuse ne fait pas partie des immunosuppresseurs, que l'indication est différente de celle d'anti-rejet ? J'ai eu accès à l'historique médicamenteux pour deux de ces patients greffés et effectivement, ils n'avaient pas de corticoïdes à prendre quotidiennement.
Voici les réponses des patients concernant les noms de leurs médicaments anti-rejet (sans tenir compte des corticoïdes vus précédemment) :

- **Six patients** ont l'association **Cellcept® et Prograf®** (trois greffés rénaux et trois hépatiques)
- Trois patients ont l'association Advagraf® et Myfortic® (les trois sont des greffés rénaux)
- Trois ont l'association Cellcept® et Néoral® (deux greffés rénaux et un greffé du cœur)
- Deux patients ont l'association du Cellcept® et de l'Advagraf® (un greffé du rein et un greffé du foie)
- Deux m'ont signalés qu'ils ne prenaient que du Néoral® (un greffé du rein et un greffé du foie)
- Un patient a l'association Cellcept® et Certican® (greffé du cœur)
- Un patient m'a signalé qu'il ne prenait que du Prograf® (greffé rénal)

Aucun greffé n'a coché la case « Je ne sais pas » mais je pense que certains n'ont pas su citer tous les noms des médicaments anti-rejet qu'ils prennent.

Un patient âgé de plus de 61 ans, greffé du foie depuis 1987 m'a signalé qu'il prend comme traitement immunosuppresseur Sandimmum® (ciclosporine) associé à de la prednisolone. Sandimmum® est un médicament que l'on voit actuellement très rarement prescrit mais le patient m'a confié qu'il a pris ce médicament après avoir été greffé il y a 26 ans et qu'à l'époque il allait le chercher en pharmacie hospitalière. Quand le médicament est arrivé en

pharmacie de ville en 1999, cela a grandement facilité son approvisionnement, mais ni lui ni l'équipe médicale n'a jamais souhaité changer ce médicament par un autre au fil des années.

Ces résultats sont cohérents avec les protocoles anti-rejet qui sont utilisés en prescription de première intention, en particulier le mycophénolate mofétil associé à un anti-calcineurine (principalement le tacrolimus). Le fait que certains médicaments soient plus délivrés que d'autres est cohérent avec le fait que chaque centre de transplantation a ses propres protocoles et que tous les immunosuppresseurs n'ont pas l'AMM en prévention du rejet pour tous les organes. Le Myfortic® est réservé aux greffés rénaux, il en est de même pour le Rapamune®. L'advagraf® est réservé aux greffés rénaux et hépatiques. Enfin Certican® est réservé aux greffés rénaux ou cardiaques.

3. Dossier pharmaceutique et patients greffés

Cette question me semblait essentielle puisqu'il s'agit de patients prenant des médicaments à marge thérapeutique étroite, avec de **nombreuses interactions médicamenteuses indésirables possibles** et dont un surdosage ou un sous-dosage pourrait avoir de lourdes conséquences.

Les objectifs du Dossier Pharmaceutique (article L.1111-23 du Code de la santé publique) sont de **favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation** des médicaments, produits et objets définis à l'article L. 4211-1 (57).

Au 22 avril 2013, **26 068 805 dossiers pharmaceutiques ont été créés** dans **22 207 officines (soit 97,6 % des officines)** (58). Le premier raccordement d'une officine de Mayotte au Dossier Pharmaceutique a été effectué le 9 octobre dernier.

Le dossier pharmaceutique (DP) est une aide très précieuse lors de notre dispensation au quotidien de médicaments au comptoir. Il nous permet rapidement de voir, sur les quatre derniers mois, les médicaments dispensés au patient. On a accès à l'ensemble de ce qui a été dispensé sur prescription médicale ou non. Cela ne nous dispense pas bien sûr d'interroger le patient et d'être disponible pour d'éventuelles questions de sa part. Mais le dossier pharmaceutique représente un **gage de sécurité** lors de notre travail. Je prends l'exemple d'un patient que nous ne connaissons pas et qui se présente à notre officine **lors d'une garde** ou **lorsqu'il est de passage dans la région** car il est à court de médicaments anti-rejet et qu'il ne faut surtout pas qu'il manque une prise de ses médicaments. Le pharmacien au comptoir pourra alors voir le nom et le dosage des médicaments déjà prescrits.

Voyons d'abord le point de vue des pharmacies officinales, ensuite nous aborderons le point de vue des patients greffés eux-mêmes.

Pensez-vous qu'un patient greffé doit avoir son dossier pharmaceutique activé ?

Les résultats des 364 personnes travaillant en officine qui ont répondu à cette question sur le dossier pharmaceutique sont présentés dans le tableau 3 et dans la Figure 15.

Réponses	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
oui	121	113	92	9	**340**
non	10	7	7	0	**24**

Tableau 3 : Nombre de réponses concernant l'utilité du dossier pharmaceutique

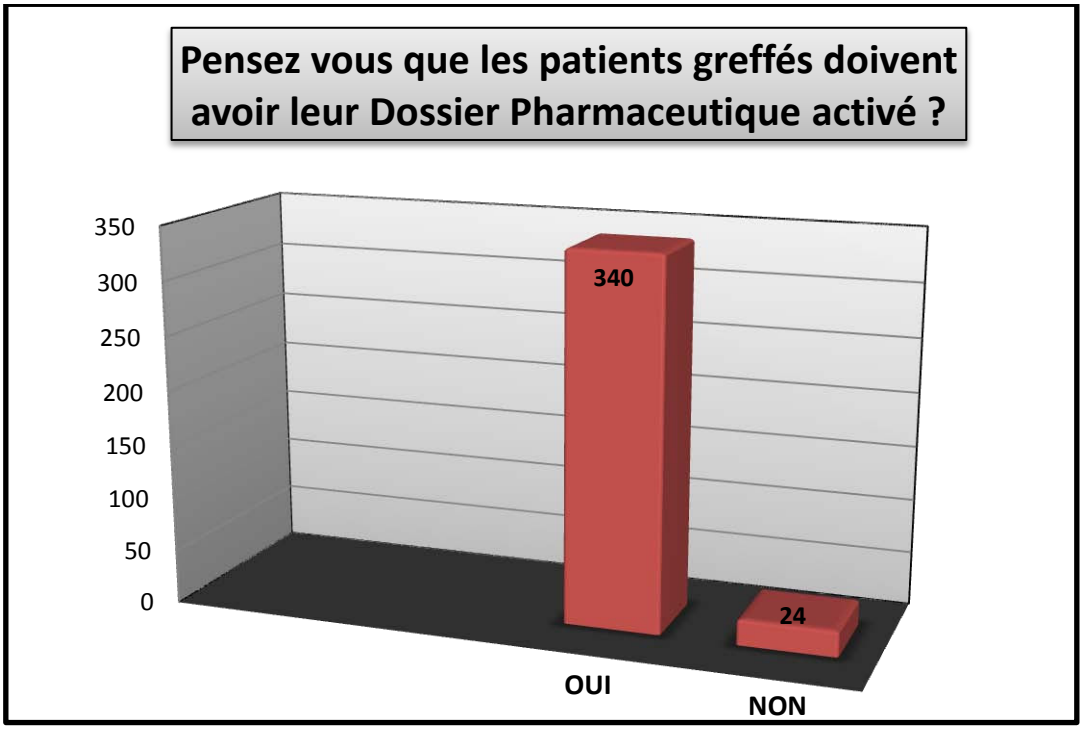


Figure 15 : Proportion des personnes en officine qui pensent que les patients greffés doivent avoir leur dossier pharmaceutique activé.

La grande majorité des pharmaciens et préparateurs déclare qu'il y a un réel intérêt à ce que ces patients aient leur dossier pharmaceutique activé. Seules 6,6 % des personnes qui m'ont répondues ne pensent pas que le DP doit être activé pour ces patients greffés. Même si ces chiffres montrent que le DP n'a plus besoin de faire ses preuves, comment faire pour que cette minorité de professionnels de santé change d'avis ?

Parmi les 24 réponses négatives, 17 proviennent de pharmaciens et 7 de préparateurs. La moitié de ces personnes déclare tout de même consulter le DP s'il est activé. Est-ce par manque de temps ? Ou bien est-ce que ces personnes n'ont jamais rencontré d'interactions

médicamenteuses dangereuses, ce qui justifierait leur non utilisation du DP ? Il ne faut pas oublier que le temps passé pour sécuriser une délivrance n'est jamais perdu au vu d'une possible interaction médicamenteuse.

Si le dossier pharmaceutique est activé, le consultez vous ?

Réponses	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
oui, systématiquement	72	75	52	6	**207**
parfois	45	32	36	2	**117**
non	12	8	10	1	**32**

Tableau 4 : Nombre de réponses concernant la consultation du DP

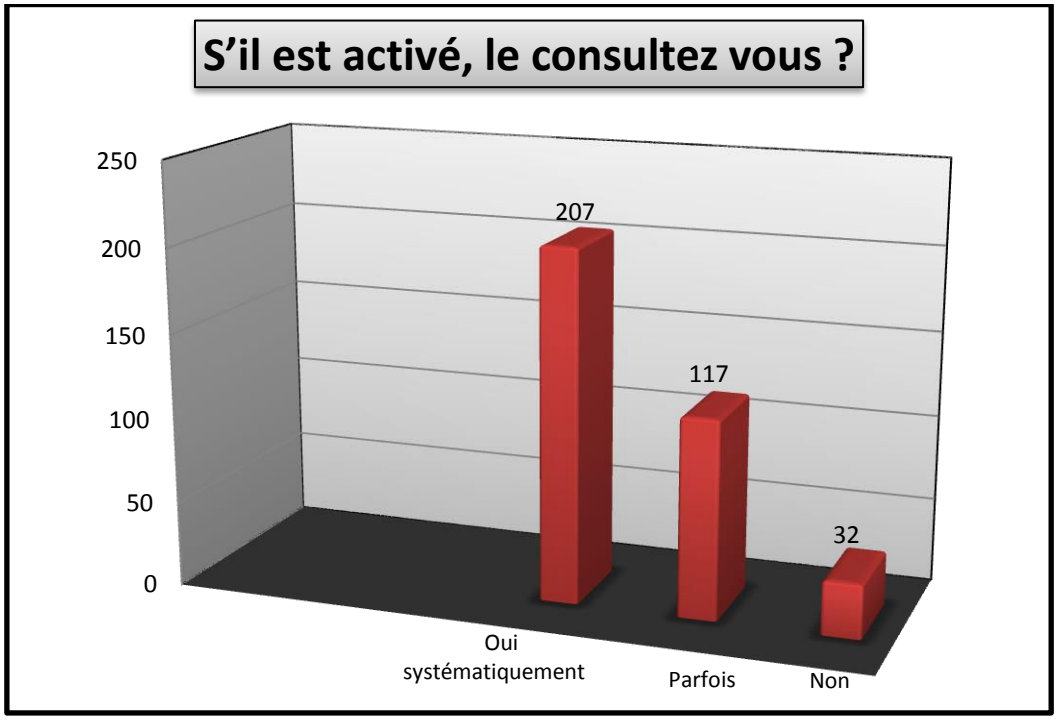


Figure 16 : Nombre de pharmaciens et de préparateurs en officine qui consultent le dossier pharmaceutique s'il est activé.

La grande majorité consulte le dossier pharmaceutique s'il est activé (deux tiers de façon systématique, un tiers parfois). Seules 32 personnes (8 %) m'ont répondu qu'elles ne consultaient jamais le DP (tableau 4 et figure 16). De nombreuses pharmacies utilisent un logiciel qui analyse avec différents niveaux de gravités les interactions médicamenteuses. Le logiciel analyse systématiquement à la fois l'ordonnance présentée et l'historique du patient (incluant le DP).

Donc la consultation du DP est souvent faite par le logiciel informatique mais bien sûr d'autres informations sur les médicaments peuvent être recherchées volontairement par les pharmaciens.

S'il est inactivé, proposez-vous de l'activer ?

Les résultats des 347 personnes travaillant en officine qui ont répondu à cette question sur le dossier pharmaceutique sont présentés dans le tableau 5 et dans la figure 17.

Réponses	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
oui, systématiquement	58	54	37	6	**157**
parfois	53	47	41	2	**145**
non	8	15	20	1	**45**

Tableau 5 : Nombre de réponses concernant la proposition d'activation du DP

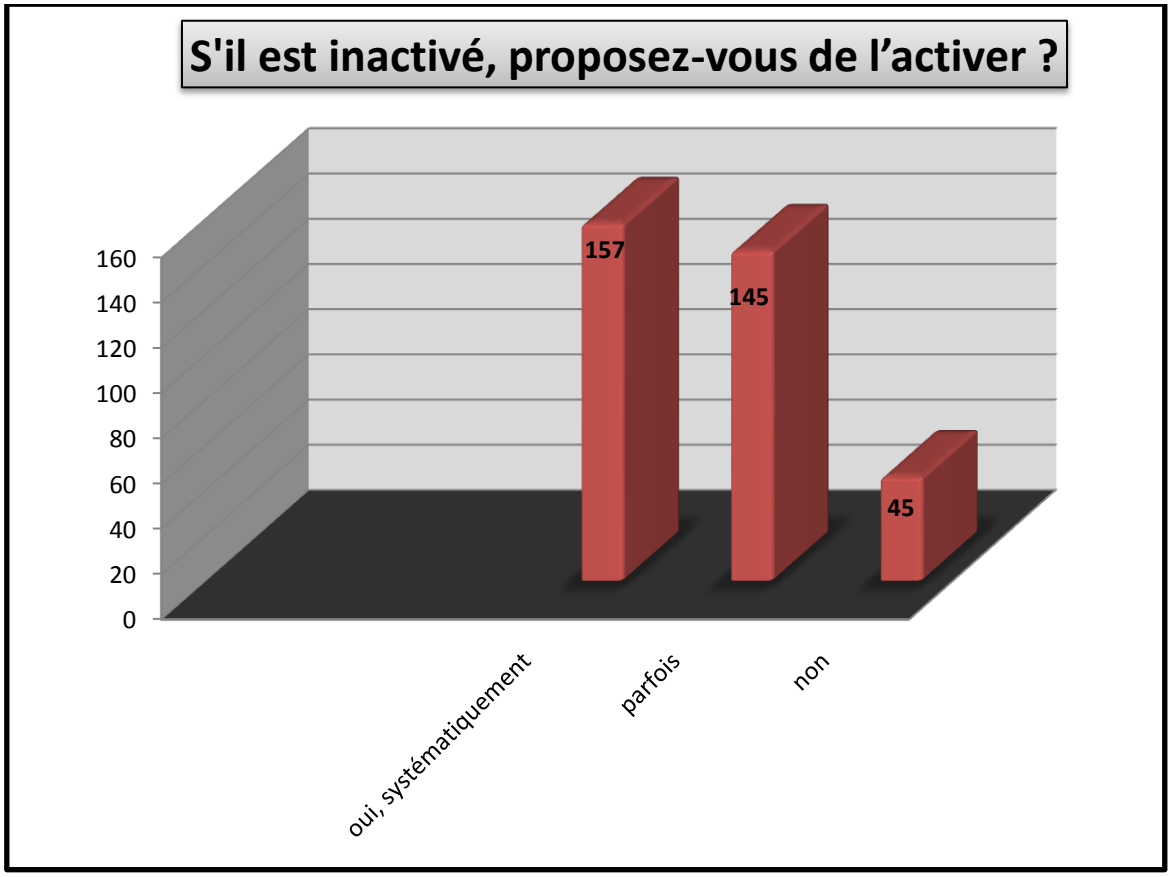


Figure 17 : Nombre de pharmaciens et de préparateurs en officine qui propose aux patients greffés d'organes d'activer leur dossier pharmaceutique s'il ne l'est pas.

45,2 % des personnes m'ont répondu qu'elles proposent systématiquement aux patients greffés d'activer leur DP via leur carte vitale et 41,8 % des personnes le proposent parfois. Ce sont de très bons résultats. Seules 13 % des personnes travaillant en officine m'ont répondu qu'elles ne proposaient pas de l'activer. Parmi ces 45 personnes, on retrouve 23 pharmaciens, 20 préparateurs et 2 étudiants en pharmacie. Nous avons l'obligation légale de proposer d'activer son dossier pharmaceutique à tout patient à l'officine. Lorsque l'on ne propose pas le DP, ceci crée un potentiel risque iatrogène pour le patient. Cette situation peut exister à cause des difficultés en terme d'organisation dans l'officine (manque de temps, ignorance vis à vis du DP…) voir des difficultés d'accès informatique (certains logiciels ne proposent pas le DP). Il est important que l'ensemble de l'équipe officinale dispose d'un même historique d'informations utiles à la bonne dispensation médicamenteuse. Tout patient récemment greffé qui vient dans une officine et qui n'a pas encore son DP activé doit se le voir proposer obligatoirement.

D'après ces résultats, je peux conclure que **la grande majorité des professionnels de santé en officine sait que le DP est important (93,4 %), le consulte et l'alimente (91 %) et propose de l'activer s'il ne l'est pas (87 %).**

- Ces résultats sont à comparer avec les attentes de la part des patients transplantés sur ce sujet.

Mon travail m'a permis d'évaluer le degré de connaissance concernant le DP des dix-neuf patients greffés d'organe(s) interrogés en Moselle et Meurthe et Moselle. Je leur ai posé deux questions que vous trouverez dans les tableaux 6 et 7 avec les résultats.

Avez-vous activé votre Dossier Pharmaceutique ?	Réponses
Oui	**11**
Je ne sais pas ce que c'est	**7**
Non, car je n'en vois pas l'utilité	**1**
Non, car on ne me l'a jamais proposé	**0**
TOTAL :	**19**

Tableau 6 : Nombre de patients greffés interrogés ayant activé leur dossier pharmaceutique

Grâce à ces résultats, on peut noter que près de 60 % des patients greffés d'organe(s) interrogés possèdent leur DP activé. Moins de 40 % des patients interrogés ne savent pas ce que c'est. Il faut œuvrer pour réduire ce pourcentage au minimum. Toute l'équipe officinale doit continuer de présenter et d'expliquer ce qu'est le DP à tous les patients.

Un seul patient sur les dix-neuf interrogés ne l'a pas activé car il n'en voit pas l'utilité. Peut-être ne lui a-t-on pas bien expliqué les points forts de ce système qui lui serait bénéfique vu son traitement chronique. Mais il faut respecter la liberté de chaque patient de choisir son activation ou non. Aucun ne m'a répondu « Non, car on ne me l'a jamais proposé » ce qui sous-entend que leur en a déjà parlé (Tableau 6).

Si oui, pensez vous que le Dossier Pharmaceutique constitue une sécurité complémentaire vis-à-vis de votre traitement ?	Réponses
Oui	**11**
Non	**0**
Ne se prononce pas	**0**
TOTAL :	**11**

Tableau 7 : Nombre de patients greffés qui pensent que leur DP représente une sécurité complémentaire

Les onze patients greffés qui ont leur DP activé pensent tous qu'il s'agit d'une sécurité complémentaire vis-à-vis de leur traitement. Cet excellent résultat montre que la notion de DP est assimilée (Tableau 7).

Bien souvent, lorsqu'un patient arrive à l'hôpital et qu'il doit énumérer ses traitements en cours, sa réponse est souvent incomplète ou erronée. Cela peut prendre parfois plus d'une demi-heure dans le service pour établir une liste complète et je l'ai vérifié quand j'ai demandé aux patients greffés de me citer les noms de leurs médicaments anti-rejet. Si le DP était disponible dans les établissements de santé, cela ne prendrait plus que quelques secondes pour avoir le traitement d'un patient. Depuis le 29 décembre 2011, l'article L. 1111-23 du Code de la santé publique prévoit **que les pharmaciens exerçant dans une pharmacie à usage intérieur (PUI)** peuvent, dans les mêmes conditions que les pharmaciens d'officine, **consulter et alimenter le DP**. Avec la publication du décret n° 2012-1131 du 5 octobre 2012 relatif à la consultation et à l'alimentation du dossier pharmaceutique par les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur, le DP dans les PUI se concrétise.

A ce jour, 663 établissements se sont portés volontaires pour expérimenter le DP, 29 conventions ont déjà été signées et quatre établissements de santé ont déjà installé le DP dont les CHU de Nîmes et de Nancy. L'objectif est de **raccorder environ 30 % des PUI françaises à l'horizon 2014**. En conclusion, **pour les patients qui le souhaitent, les pharmacies hospitalières peuvent désormais partager l'information avec les officines de ville et réciproquement** (59).

Mais qu'en est-il de l'accès par les médecins ? Une expérimentation nationale est en cours dans des établissements de santé qui l'ont souhaité. L'accès au DP se voit proposé aux médecins des services de gériatrie, d'urgence et d'anesthésie. Le but est que le DP devienne un outil incontournable de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

4. Gestion des interactions médicamenteuses : Points de vue des pharmaciens d'officines et des patients transplantés

J'ai souhaité savoir si les pharmaciens au comptoir rencontraient régulièrement ou non des interactions médicamenteuses concernant les patients transplantés d'organe(s) et comment ils géraient la situation problématique. Certaines interactions médicamenteuses sont-elles dues à l'automédication ou sont-elles dues à différentes prescriptions médicales ? Le patient greffé pense-t-il à signaler à un nouveau professionnel de santé qu'il a un traitement anti-rejet ?

Avez-vous déjà constaté des interactions médicamenteuses au niveau des traitements des patients transplantés d'organe(s) ? (plusieurs réponses possibles)

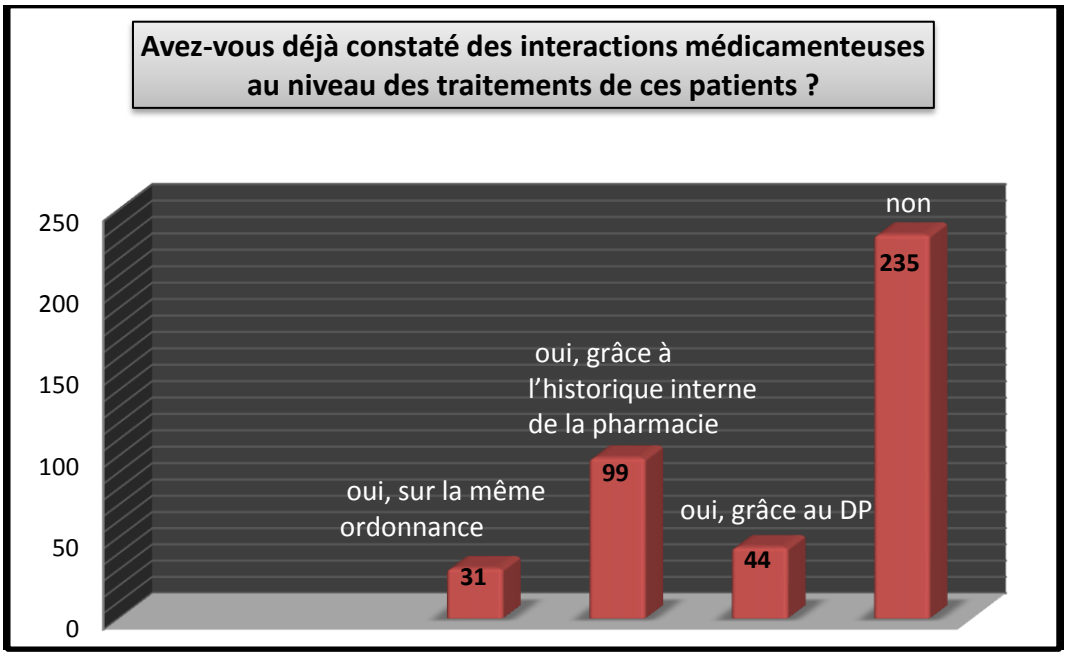


Figure 18 : Nombre d'interactions médicamenteuses constatées chez des patients greffés.

Parmi les quarante quatre personnes (12 %) mentionnant qu'une ou plusieurs interactions médicamenteuses ont été trouvées grâce au DP, toutes avaient répondu précédemment qu'il fallait avoir son DP activé et près de 82 % le consultait systématiquement. Plus de 27 %

des personnes interrogées précisent qu'une ou plusieurs interactions médicamenteuses ont été trouvées grâce à l'historique interne de la pharmacie (Figure 18).

Ces résultats montrent que la majorité des interactions médicamenteuses ont été détectées grâce à l'historique interne de l'officine et non par le DP. Il reste donc une marge de manœuvre encore importante pour le DP. Il faut continuer à le proposer à tous les patients et surtout à ceux pratiquant le nomadisme officinal.

Si oui, comment avez-vous géré ces interactions ? (plusieurs réponses possibles)

	Réponses
J'ai appelé le spécialiste	**94**
J'ai modifié l'ordonnance après accord médical	**76**
J'ai appelé le médecin traitant	**55**
J'ai modifié l'ordonnance sans en avoir discuté au préalable	**2**
J'ai créé une opinion pharmaceutique	**12**
Autres	**6**
TOTAL	**245**

Tableau 8 : Nombre de réponses concernant la gestion des interactions médicamenteuses

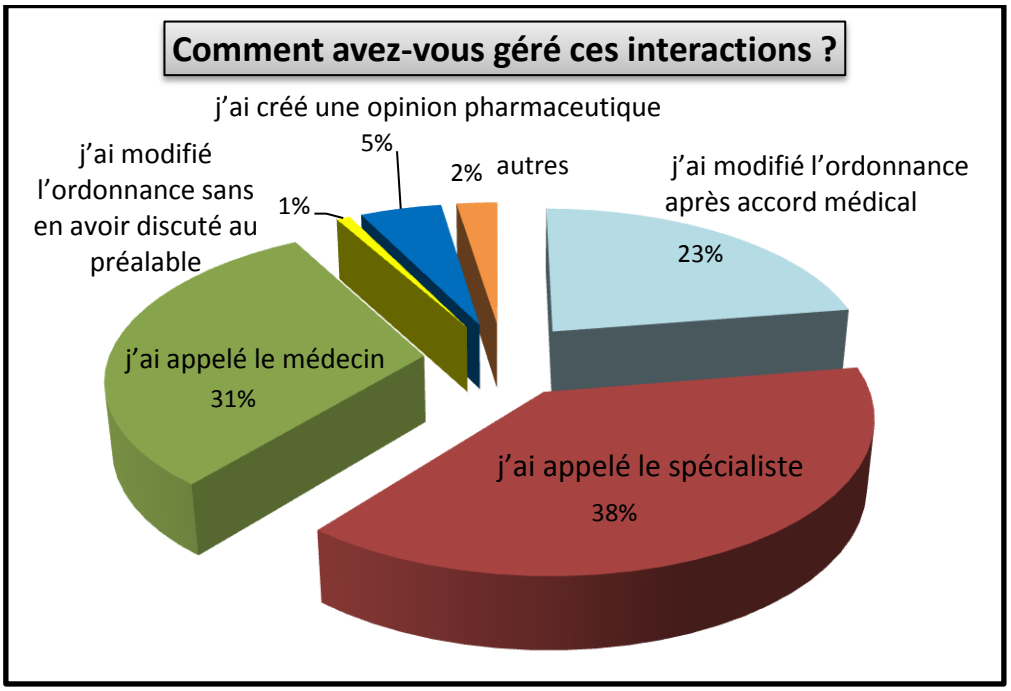


Figure 19 : Gestion des interactions médicamenteuses détectées par les officinaux

J'ai obtenu 245 réponses à cette question (Tableau 8 et Figure 19). Ces résultats montrent à quel point le rôle du pharmacien est important dans la prise en charge du patient greffé. Il est le dernier rempart avant que le patient ne prenne ses médicaments.

La plupart du temps, lorsque l'on rencontre une interaction médicamenteuse problématique, une contre-indication ou une association déconseillée, nous appelons le médecin prescripteur à l'origine de l'ordonnance pour le signaler et déterminer avec lui comment l'on pourrait résoudre ce problème dans l'intérêt du patient. Il est utile d'avoir une alternative médicamenteuse à lui proposer s'il le souhaite. L'accord préalable du prescripteur est nécessaire à toute modification de l'ordonnance.

Il est intéressant de créer une **opinion pharmaceutique** pour signaler toute interaction médicamenteuse validée par le médecin ou tout simplement expliquer le problème rencontré au comptoir et le consigner à l'officine pour une situation future. Bien sûr une contre-indication absolue générant un refus de délivrance fera aussi l'objet d'une opinion pharmaceutique documentée.

Voici pour exemple un cas de comptoir récent. Le 6 mars dernier, un patient en insuffisance rénale terminale suivi dans mon officine a été greffé d'un rein. Il était depuis de nombreuses années sous rosuvastatine (commercialisée sous le nom de Crestor®). L'ordonnance de sortie qui nous a été faxée le 26 mars par le service de transplantation du CHU Brabois à Nancy comportait entre autre Cellcept®, Néoral® et Cortancyl®.

J'ai constaté à la fois grâce à l'historique interne de la pharmacie mais aussi par l'ordonnance **l'association contre-indiquée du Néoral® (ciclosporine) et du Crestor®**. Cette association est contre-indiquée car il y a un risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendant) à type de rhabdomyolyse et de néphrotoxicité, par diminution du métabolisme de la rosuvastatine. J'ai **appelé le service de transplantation** pour la signaler. L'interne au téléphone m'a expliqué qu'elle ne l'avait pas remarqué et a remplacé la rosuvastatine par l'atorvastatine (commercialisée sous le nom de Tahor®).

J'ai délivré les médicaments au patient en lui expliquant bien pourquoi son médicament hypolipidémiant avait été changé. J'ai enfin **réalisé une opinion pharmaceutique** en utilisant notre logiciel pour consigner l'association problématique, en précisant bien les modifications apportées par le prescripteur.

➢ Cette contre-indication provenait de la même prescription. Mais certaines interactions médicamenteuses problématiques proviennent de deux ordonnances différentes faites par deux médecins différents. **J'ai donc demandé aux patients greffés :**

Lorsque vous vous rendez chez un professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste…) qui ne vous connait pas, pensez vous à lui signalez que vous êtes sous traitement anti-rejet ?

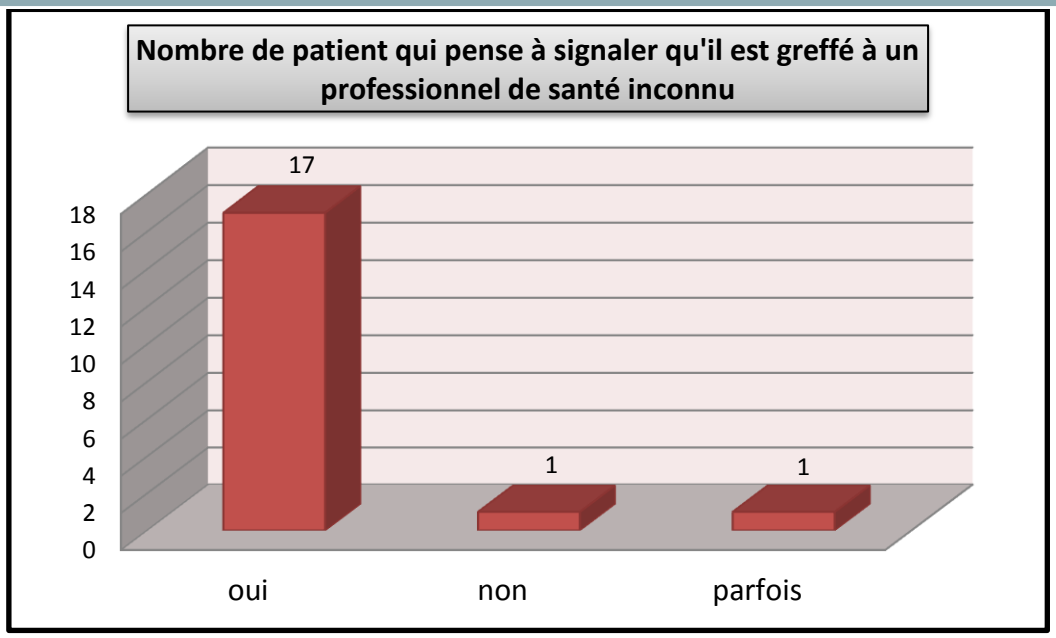


Figure 20 : Nombre de patients qui pensent à signaler qu'ils sont greffés quand ils rencontrent un nouveau professionnel de santé

Près de 90 % des personnes interrogées pensent à le signaler constamment. 5 % n'y pensent pas toujours et 5 % ne le signalent jamais. Cette étude a démontré que pour la grande majorité des personnes transplantées, il est essentiel de signaler qu'ils sont greffés. **Ils se sentent rassurés quand les professionnels de santé connaissent leur état pathologique**. Et par ce fait, ils savent qu'ils risquent moins d'interactions médicamenteuses.

Prenez vous des médicaments sans prescription médicale ou sans conseils de votre pharmacien ?

	Réponses
Oui	**1**
Non	**18**
TOTAL :	**19**

Tableau 9 : Nombre de patients greffés interrogés qui s'auto-médicamentent

A cette question, près de 95 % des personnes interrogées ont répondu « non ». Ces patients sont au courant que l'automédication entraine des risques importants en termes de toxicité et d'interactions médicamenteuses. Prenons par exemple les AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens) qui présentent une toxicité rénale. Ils savent qu'il ne faut pas prendre n'importe quel médicament sans l'avis d'un professionnel au risque de voir leurs concentrations en médicaments immunosuppresseurs modifiées et risquer un rejet du greffon. Un seul patient transplanté a répondu « oui » à cette question mais il a précisé qu'il avait fortement réduit sa consommation de médicaments sans avis médical ou pharmaceutique depuis sa greffe (Tableau 9).

Ces patients sont très sensibilisés à la nécessité de ne pas avoir recours à l'automédication ou du moins c'est ce qu'ils déclarent. Mais il serait intéressant de voir s'il existe une corrélation avec ce qu'on retrouve en pratique dans le DP.

5. L'officine : un lieu de formation et d'information du patient.

Avec cette étude, j'ai voulu cibler précisément les questions des personnes greffées au comptoir. Ces résultats me permettront de réaliser un support à remettre aux patients qui répondrait à une majorité de questions et qui prolongerait l'échange qui a lieu à l'officine.

Sur quel(s) sujet(s) le patient greffé vous sollicite-t-il le plus ?

	Réponses
sur la possibilité de prendre des médicaments conseils	**133**
sur des effets indésirables ressentis	**99**
sur son hygiène de vie	**45**
ses médicaments anti-rejet	**43**
autres	**5**
TOTAL	**325**

Tableau 10 : Les sujets le plus souvent abordés par les patients greffés au comptoir

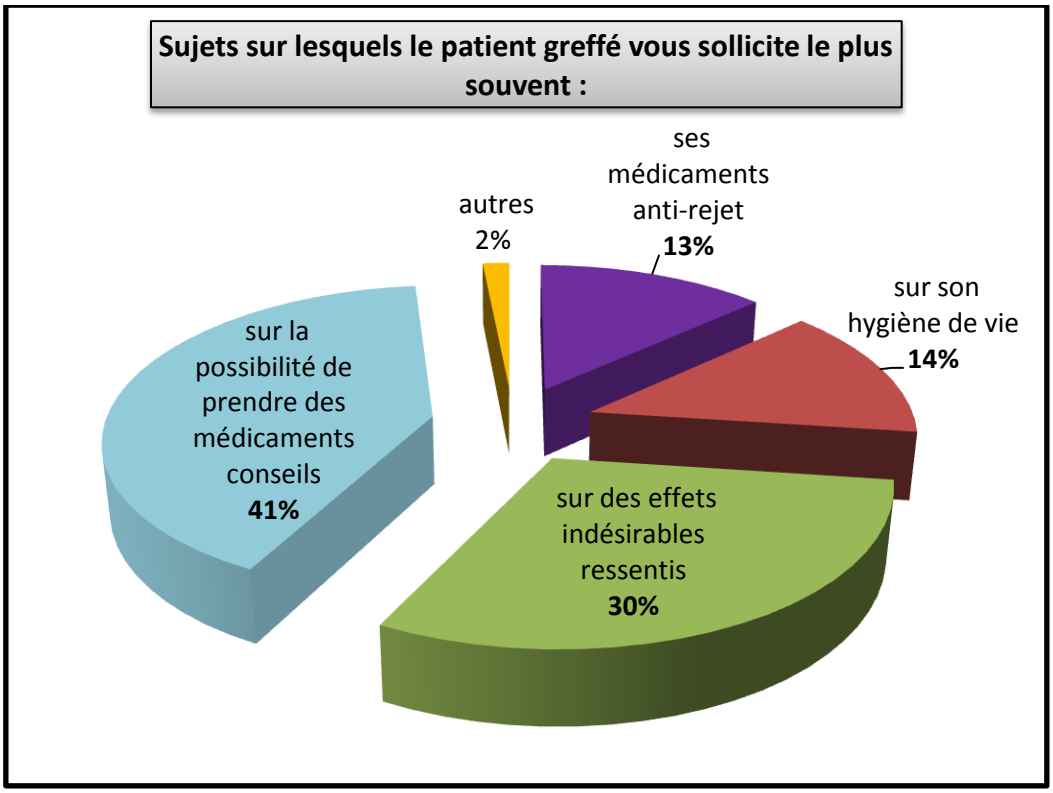


Figure 21 : Proportion des questions posées au comptoir par les patients greffés d'organes

Le Tableau 10 et la Figure 21 montre que les patients greffés d'organes sous traitement immunosuppresseur n'ont pas forcément envie de savoir comment fonctionne leur traitement anti-rejet. Ce qui les intéresse le plus est de savoir quels médicaments conseils ils peuvent prendre (souvent, ils demandent s'ils peuvent prendre du Doliprane®, du Nurofen® ou certains sirop contre la toux). Pour avoir les réponses à cette question, ils connaissent le pharmacien qui est le principal référent concernant le médicament.

C'est bien là notre rôle en tant que professionnel de santé de pouvoir les informer le plus rapidement possible. Notre répartition sur le territoire français ainsi que nos grandes plages horaires d'ouverture quotidienne et le système de garde officinal permet aux pharmaciens d'être joignables quasiment à tout moment. Informer le malade signifie éclaircir ses doutes, le rassurer, calmer son anxiété et cela signifie parfois le mettre en face d'une réalité douloureuse sans pour autant empêcher tout espoir.

L'effet indésirable d'un médicament est défini de la façon suivante « **une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit** » (Article R. 5121-153 du code de la santé publique). Le terme anglo-saxon correspondant est « adverse drug reaction » (60).

Je tiens à rappeler le devoir de chaque professionnel de santé de **déclarer le plus rapidement possible au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu** susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments ou produits, y compris lorsqu'il est la conséquence d'un abus ou d'un mésusage. Grâce au portail internet de l'ANSM, les patients ou leur représentant (dans le cas d'un enfant, les parents par exemple), les associations agréées que pourrait solliciter le patient, peuvent facilement déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments (60).

Les patients m'ont souvent fait part de leur envie de connaître les effets indésirables possibles et les plus fréquents de leur médicament immunosuppresseur. Je prends l'exemple de **l'hypertrophie gingivale ou de l'hypertrichose avec la ciclosporine**. Deux patients greffés m'ont confié qu'ils auraient aimé que leur pharmacien les informe de ces effets indésirables gênants dans les premiers mois de leur traitement. Cela leur aurait permis de savoir que ces désagréments venaient de la molécule et qu'ils sont transitoires. Ils n'apprécient pas d'apprendre sur les notices, les effets indésirables possibles qui sont exposés dans des listes exhaustives plutôt anxiogènes.

Plusieurs études s'accordent pour dire que **les effets indésirables paraissent être un obstacle majeur à l'adhésion au traitement** (61) (62). Elles sont une cause avérée de difficulté d'observance, d'interruptions de traitement et d'abandon de suivi. De plus, il peut être utile d'anticiper le problème et de discuter avec le patient des éventuels effets indésirables de façon à éviter l'effet de surprise. Il faut bien sûr toujours adapter son discours en fonction de la personne à qui l'on s'adresse. Si la non-adhérence est due à un effet indésirable d'un des immunosuppresseurs, il peut être préférable de le remplacer par une autre molécule si cela est possible.

Quatre pharmaciens m'ont fait part d'une question récurrente des personnes greffées en ce qui concerne la substitution de leurs médicaments anti-rejets par les médicaments génériques. Ce point sera abordé ultérieurement.

➢ Nous venons d'aborder les questions posées par les greffés aux pharmaciens. Ensuite, je me suis demandée quels étaient les professionnels de santé contactés par les greffés.

Quand vous avez une question à propos de votre traitement anti-rejet, qui contactez-vous en premier ?

	Réponses
Médecin traitant	**3**
Médecin hospitalier	**14**
Infirmier libéral	**1**
Infirmier à l'hôpital	**1**
Pharmacien de ville	**0**
TOTAL :	**19**

Tableau 11 : Nombre de réponses des patients greffés concernant leur contact de référence

Les trois quarts des patients interrogés ont répondu qu'ils contactaient leur médecin hospitalier en premier. Le médecin traitant arrive en deuxième position avec plus de 16 % des réponses. Enfin plus de 10 % des patients ont répondu leurs infirmièr(e)s (Tableau 11). Un patient a déclaré contacter en premier son infirmière libérale car il ne peut pas se déplacer et c'est la seule personne qu'il voit régulièrement quand elle vient lui prodiguer ses soins à domicile.

Aucun ne contacte en premier son pharmacien en cas de question sur son traitement anti-rejet. Le médecin hospitalier est l'expert de la greffe, il est par conséquent le référent pour toutes questions des patients sur leur traitement anti-rejet. Il est à n'en pas douter que d'autres questions ou précisions seront posées à l'officine ensuite. Dans tous les cas, le lien de confiance entre le patient et le professionnel de santé est important à souligner.

Quels sont vos points faibles dans la prise en charge du patient greffé ?

Les 593 réponses obtenues sont présentées dans tableau 12 et dans la figure 22.

	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
Manque de formation	93	92	83	10	**278**
Manque de documentation à remettre aux patients	71	63	63	8	**205**
Manque de temps pour conseiller le patient	31	33	23	3	**90**
Aucune lacune	7	3	3	2	**15**
Autres	2	2	1	0	**5**

Tableau 12 : Nombre de réponses selon la qualification professionnelle des personnes interrogées concernant la prise en charge à l'officine du patient transplanté d'organe.

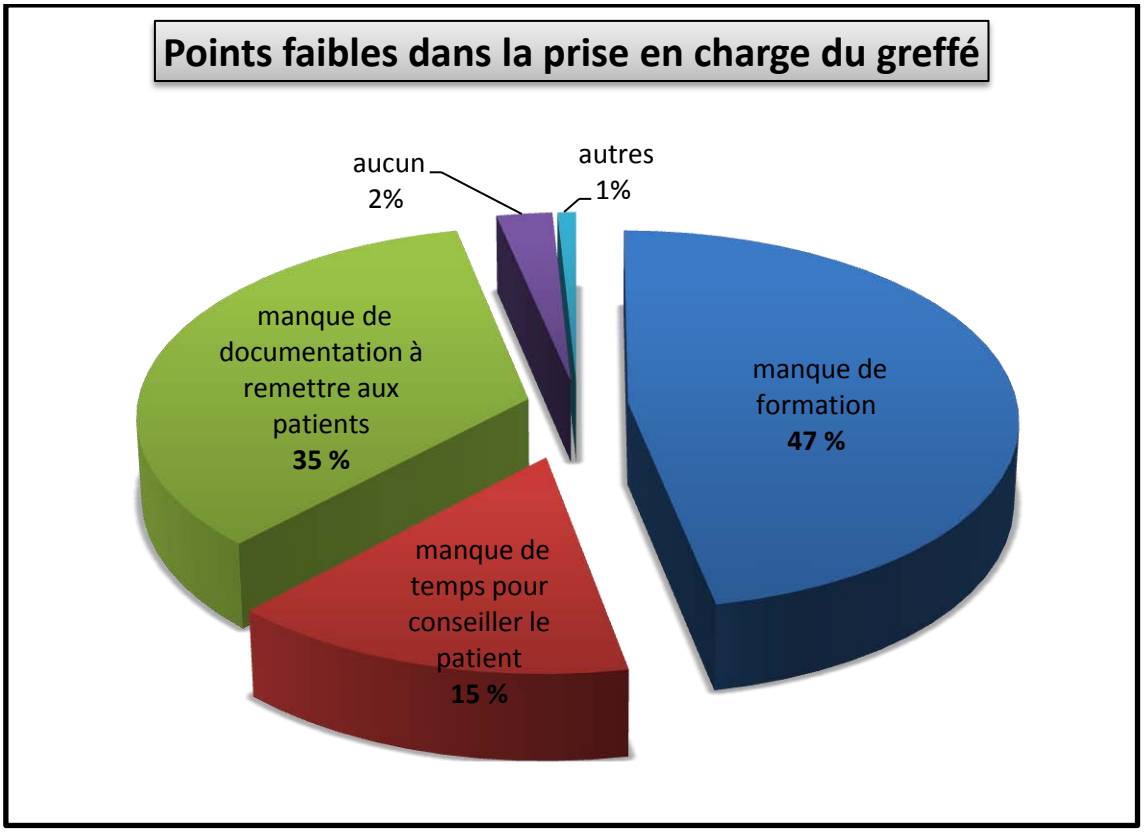


Figure 22 : Points faibles dans la qualité de la prise en charge officinale du patient greffé.

L'étude a démontré que l'un des points faibles dans la prise en charge officinale du patient greffé est le manque de formation à 47 % (et d'information ?) d'où l'intérêt encore plus vif de **la formation continue des professionnels de santé**. L'important n'est pas de tout savoir

mais de **savoir où chercher l'information**. Certes, il est parfois difficile pour le pharmacien d'officine de trouver du temps à consacrer aux patients mais il faut se dire qu'un patient satisfait de sa prise en charge officinale de par l'intérêt porté à son cas et à sa personne, aura tendance à se fidéliser. Ceci est très positif à la fois pour l'officine mais aussi pour le patient car ça lui permettra un meilleur suivi de sa maladie.

Ce n'est pas toujours le patient greffé lui-même qui vient à la pharmacie chercher son traitement mais un proche, surtout les premiers mois. Or c'est dans ces moments que le traitement est le plus lourd et que le patient a un vrai rôle d'acteur à jouer à la fois avec son traitement et sur son comportement dans la vie quotidienne.

Pour 35 % des personnes interrogées, il y a un réel **manque de documentation à remettre** aux personnes greffées. Le **site internet du Cespharm** permet de pallier ce problème. Il est très utile en matière de prévention et d'éducation à la santé. On peut commander en ligne gratuitement des affiches, des brochures à remettre aux patients ainsi que des documents à usage professionnel sur de nombreuses pathologies. Grâce à ce site internet, on prend connaissance des campagnes de santé publique en cours et on peut commander les outils nécessaires pour y participer. On y trouve aussi les dates des manifestations de santé à venir. C'est sur ce site internet qu'on peut télécharger la fiche technique que vous trouverez en Annexe 6 sur les greffes et les dons d'organes faites par le Pr Michèle Kessler et le Pr Eric Singlas (63).

Ensuite 15 % des personnes interrogées évoquent un **manque de temps pour conseiller** les patients. Au cours de ces derniers mois, les pharmaciens d'officine se sont vus proposer de nouvelles missions par la loi HPST dont les **entretiens pharmaceutiques**. Ces entretiens privés permettent aux pharmaciens d'officines de s'entretenir plusieurs dizaines de minutes avec des patients ayant surtout des pathologies chroniques. Le but est de faire émerger les problèmes rencontrés par les malades et d'évaluer leur niveau de connaissances afin de leur proposer des réponses adaptées. **Ils permettent donc une meilleure prise en charge des patients** en augmentant la qualité de l'observance et en développant les savoir faire.

Parmi les cinq réponses « autres », on m'a souligné le manque de concertation entre les médecins prescripteurs et les pharmaciens. On m'a aussi fait part du rôle actif des associations de patients. Si certains patients posent peu de questions à leurs pharmaciens, c'est parce qu'ils le font avec les personnes déjà greffées. Certains patients peuvent éprouver une certaine gêne à poser des questions qui leur semblent simplistes.

➢ Ces résultats sont à comparer avec ce que pensent les patients greffés de leur prise en charge officinale. J'ai posé quatre questions aux patients greffés sur leur prise en charge officinale. Ils ont répondu à ces questions selon l'échelle de Likert.

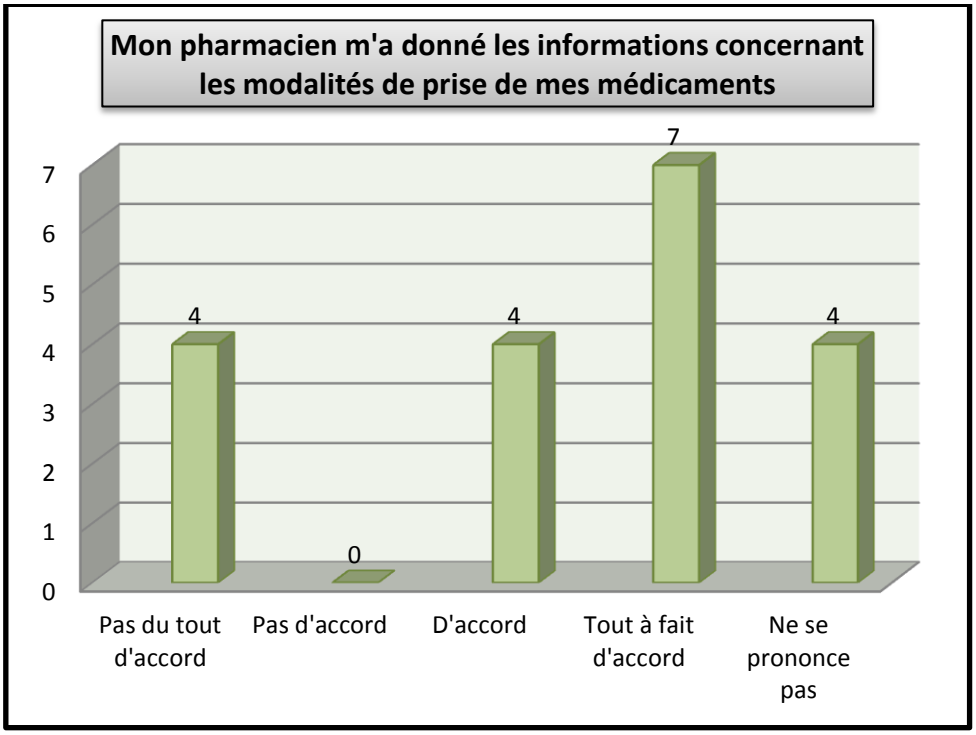


Figure 23 : Nombre de réponses concernant les modalités de prise des médicaments transmises par le pharmacien d'officine

Près de 60 % des patients déclarent que leurs pharmaciens leur ont donné les informations pour prendre correctement leurs médicaments lors de la dispensation de leur traitement. Seuls 21 % ne sont « pas du tout d'accord » avec cette affirmation (Figure 23).

Parfois, les modalités de prise des médicaments anti-rejet ont été données aux patients greffés à l'hôpital lors de ses premières prises. Le pharmacien est le premier professionnel de santé à renseigner sur les médicaments. Quand il dispense un médicament au comptoir, il est de son devoir de s'assurer que le patient connaît les modalités de prise de son médicament et le pharmacien ne doit pas hésiter à les lui rappeler. En cas de doute, il est facile de pouvoir consulter l'une des bases de données accessibles à l'officine pour trouver les bonnes informations (Vidal, Dorosz, Thériaque…).

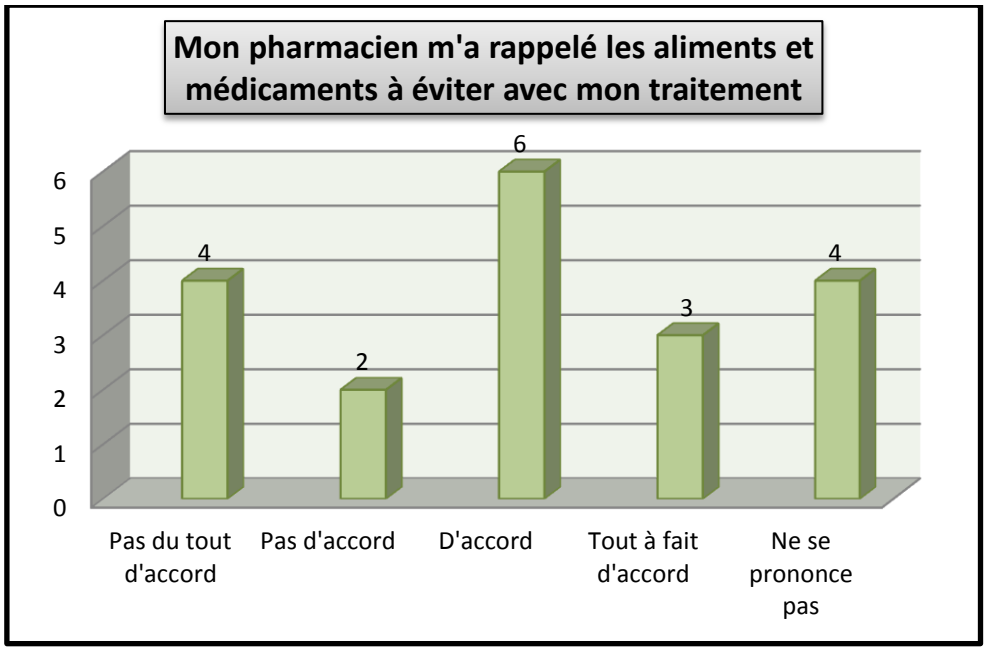


Figure 24 : Nombre de réponses concernant les aliments et médicaments à éviter cités par le pharmacien d'officine

Près de la moitié des patients interrogés affirme que leur pharmacien leur a présenté les restrictions alimentaires et l'attitude à adopter vis à vis de leurs médicaments. Près de 31 % des patients déclarent que leur pharmacien ne leur a rien précisé (Figure 24).

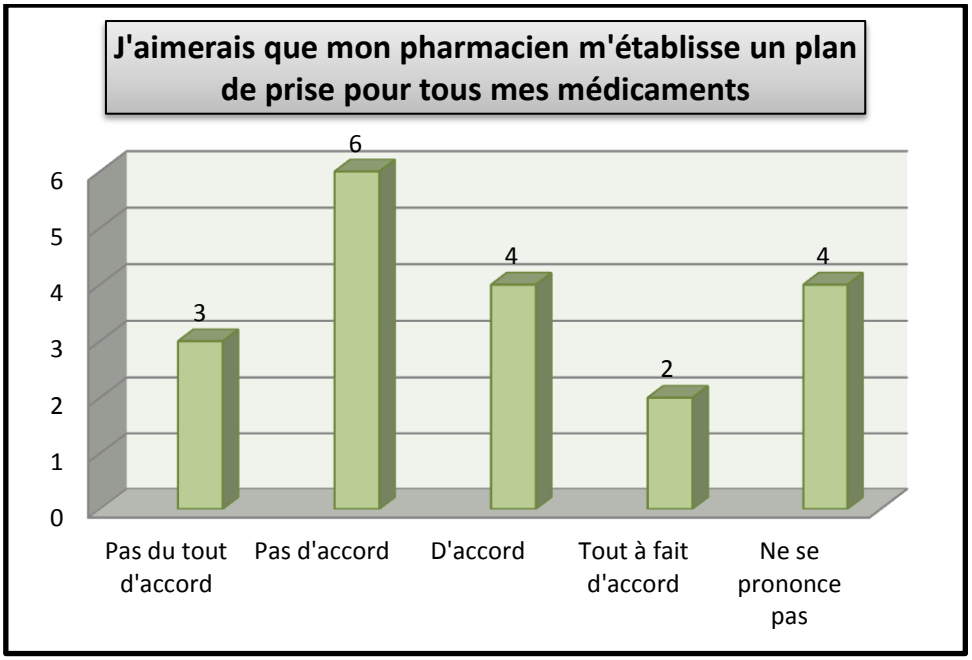


Figure 25 : Nombre de réponses concernant le souhait du patient greffé de se voir établir un plan de prise par son pharmacien

Seulement un tiers des patients greffés interrogés sont favorables à l'établissement d'un plan de prise journalier par leur pharmacien d'officine pour les aider à lutter contre l'erreur

de prise, voire l'oubli. La moitié des patients ont répondu qu'ils ne le souhaitent pas (Figure 25).

Chaque personne est libre de choisir si elle souhaite qu'on l'aide à créer un plan de prise ou non, il ne faut pas l'obliger. Souvent, les patients qui viennent d'être greffés et qui sortent de l'hôpital sont ravis qu'on les aide à créer un plan de prise médicamenteux. Puis, dans les mois qui suivent, ils vont eux-mêmes le modifier selon les changements de posologies faites par leur médecin et connaissent par cœur les modalités de prise de leurs médicaments et leurs noms.

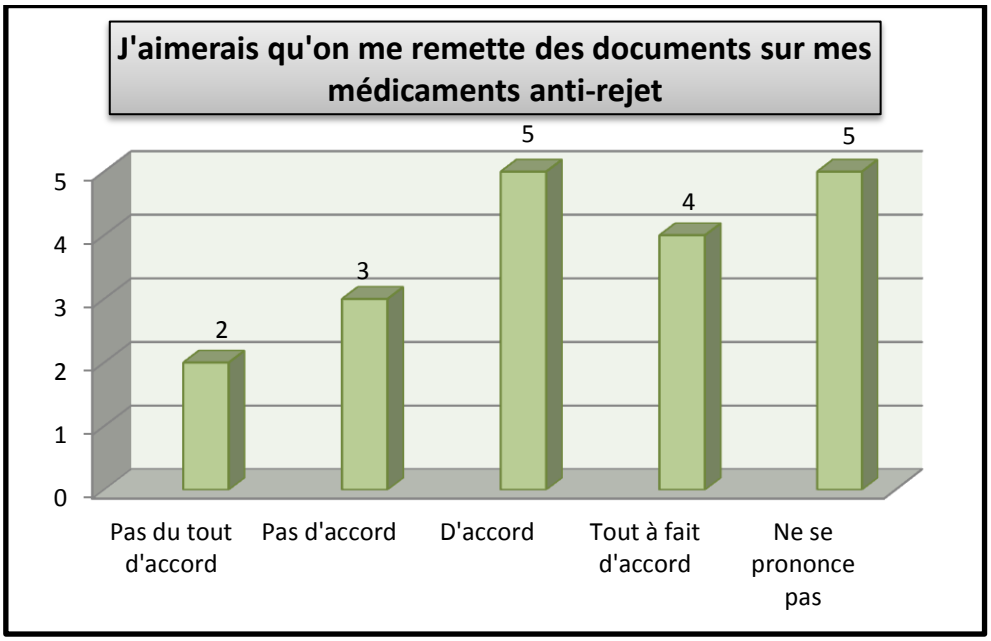


Figure 26 : Nombre de réponses concernant le souhait du patient greffé de se voir remettre des documents sur ses médicaments anti-rejet

La moitié des patients aimerait qu'on leur remette des documents pour expliquer chaque médicament anti-rejet qu'ils prennent. Seul un quart des patients interrogés ne le souhaite pas (Figure 26).

Quand le patient greffé sort de l'hôpital pour rentrer à son domicile, il va venir chercher ses médicaments anti-rejet à l'officine et c'est à ce moment qu'il aura le plus envie de se voir remettre des documents sur ses médicaments. Il aura le temps de les lire et pourra poser des questions la prochaine fois qu'il viendra à la pharmacie. Il faut cibler avec lui ses besoins pour ne pas l'inonder de document.

Le corps médical constitue la première source d'informations pour les patients mais il n'est pas la seule. Avec internet, ils ont accès à des sources d'informations variées mais pas toujours validées. Le fait de leur fournir nous même des documents les assure de la fiabilité de ces derniers. La notice est une source d'informations où certains patients greffés m'ont

avoué qu'ils ont l'habitude de se réfugier au moindre doute. Cependant, elle contient un nombre important de données et elle utilise un langage médical qui n'est pas forcément adapté aux patients. La liste des effets indésirables y est exhaustive et parfois, rien qu'à la vue de certains mots, le patient peut ressentir ces effets indésirables par appréhension. Il serait intéressant d'expliquer aux patients que lors des essais cliniques réalisés sur un médicament, les patients participants à l'essai clinique doivent déclarer tout ce qu'ils ressentent, que l'on soit capable de dire si c'est dû ou non au médicament développé. La notion de fréquence de survenue d'un effet indésirable est également importante.

- Afin de savoir quel support utiliser pour retenir le plus l'attention des personnes, j'ai posé la même question aux pharmaciens d'officine et aux patients greffés.

Quelles sont les sources d'informations que vous privilégiez ?

	Réponses
revues, plaquettes papier, brochures, leaflets	**264**
powerpoint à présenter lors de séances privées	**22**
site internet	**136**
conférences	**101**
informations par téléphone	**25**
autres	**8**
TOTAL :	**556**

Tableau 13 : Les différentes sources d'informations privilégiées par le personnel officinal

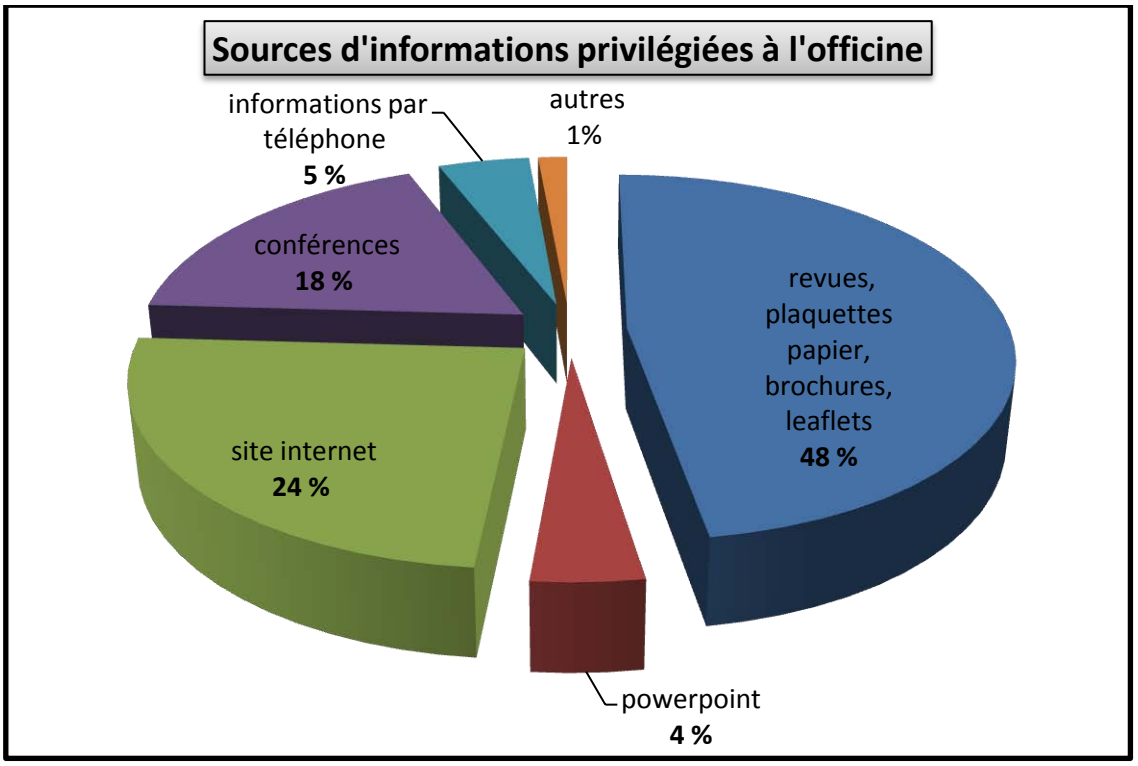


Figure 27 : Les différentes sources d'informations privilégiées par le personnel officinal

En première position, **le personnel officinal privilégie les brochures, leaflets, revues, plaquettes et autres supports papier** (Tableau 13 et Figure 27). En effet les supports papier sont faciles à transporter, on peut les lire en plusieurs fois et facilement les donner à quelqu'un d'autre.

Viennent ensuite les sites internet. Les informations peuvent y être facilement mises à jour et chacun peut les consulter quand il le souhaite de n'importe quel endroit. En troisième position arrivent les conférences. C'est l'occasion de se réunir entre professionnels de santé, de pouvoir rencontrer le spécialiste du domaine, de poser ses questions ou demander un avis sur des situations concrètes rencontrées qui ont posé problème.

Les informations données par téléphone ne sont pas très appréciées. En effet, à moins de prévoir un rendez vous téléphonique, il est difficile de trouver un moment calme pour recevoir les informations. En revanche, un avantage est que la personne n'a pas besoin de se déplacer. Mais ensuite, il faut transmettre au reste de l'équipe les informations entendues. Que ce soit une information reçue par téléphone ou lors d'une conférence, si l'interlocuteur n'a pas correctement intégré une donnée, il risque de mal la retransmettre ou de manière incomplète.

Quels supports vous semble le(s) plus adapté(s) pour vous aider à vous informer ?

	Réponses
Brochure papier	**7**
Powerpoint présenté par le pharmacien lors de séance(s) à l'officine	**3**
Conférence	**3**
Informations par téléphone	**4**
Nombre total de personnes ayant répondu :	**10**

Tableau 14 : Réponses des patients greffés interrogés sur le support qu'ils pensent le plus adapté pour s'informer

Les supports privilégiés par les patients sont aussi les brochures sous format papier, faciles à transporter et à distribuer (Tableau 14). Ils peuvent les lire tranquillement chez eux quand ils ont le temps et peuvent ensuite poser éventuellement des questions. La personne qui va chercher à la place du patient greffé ses médicaments peut prendre des leaflets pour lui**.**

Cette réponse est en accord avec ce que pensent les professionnels de santé. Donc il me semble important de créer un support papier destiné aux professionnels de santé et/ou aux patients greffés. Après réflexion, j'aurais aussi pu mettre « Informations reçues par mail ».

Les quatre patients qui ont répondu à cette question « Informations par téléphone » font partie des plus âgés. Ils m'ont signalé qu'ils se déplaçaient difficilement et que bien souvent, c'était un de leurs proches qui allait à l'officine chercher leurs médicaments. Ils acceptent d'être informés mais ne peuvent se déplacer. Effectivement, le téléphone semble approprié pour ce genre de patient.

Trois personnes ont choisi le support PowerPoint (deux hommes et une femme). Elles font toutes les trois partie de la tranche d'âge 46-60 ans et sont donc des patients relativement jeunes. Après réflexion, je me suis demandé si tous les patients savaient ce qu'était un PowerPoint, en particulier les personnes âgées. Trois patients sur les dix à avoir répondu ont coché la case « conférence ».

En conclusion, les pharmaciens et les patients préfèrent s'informer en utilisant des supports papiers.

Souhaiteriez-vous assister à des séances à l'officine avec votre pharmacien de ville pour vous aider à gérer votre traitement lors de situations de la vie courante ?

	Réponses
Oui, à des séances privées	**2**
Oui, à des séances en groupe	**4**
Non	**13**
TOTAL :	**19**

Tableau 15 : Nombre de patients greffés interrogés qui souhaiteraient participer à des séances à l'officine avec leur pharmacien

Près de 70 % des patients interrogés refusent cette proposition (Tableau 15). Ils font en majorité partie de la tranche d'âge 61-75 ans, sont greffés du rein depuis au moins cinq ans et vivent en centre ville ou en périphérie de ville. Certains de ces patients sont greffés depuis plus de quinze ans.

Ce ne sont pas des patients récemment greffés, et au fil des années, ils ont eu le temps d'acquérir (ou pensent avoir acquis) les bonnes modalités de prise de leurs traitements et ce qu'ils doivent faire lors de situations particulières. Mais qu'en était-il dans les mois suivants la greffe ?

Le pharmacien d'officine a justement son rôle à jouer pour décharger les centres greffeurs et être leur relais de proximité. Il peut faire un rappel sur les points incompris. De plus, chacun habite souvent bien plus près d'une officine que d'un centre greffeur. Ces deux modes d'apprentissage sont complémentaires.

Je leur ai demandé pourquoi ils ont répondu « non » à cette question. La plupart affirment que les informations ont déjà été données par le médecin hospitalier et qu'ils n'ont pas besoin d'informations complémentaires. **Ils craignent qu'on leur répète les informations délivrées par le médecin**. D'autres citent le programme « EDUGREFFE » du CHU Brabois (54) qui leur a apporté une formation qu'ils trouvent suffisante et satisfaisante. Les derniers affirment gérer leur traitement eux-mêmes avec succès depuis des dizaines d'années.

Une femme de plus de 61 ans greffée du rein en 1995 et un homme du même âge greffé du foie en 2004 m'ont dit qu'ils ne souhaitent pas assister à des séances à l'officine car **ils ne peuvent pas se déplacer**. La plupart du temps, on leur livre leurs médicaments. Deux patients ont ajouté que s'ils ont une question à poser à leur pharmacien, ils le font de leur

propre initiative au comptoir mais ne souhaitent pas de séances prévues à l'avance. Le pharmacien de ville est en effet un professionnel de santé facilement accessible.

Deux patients ont coché la case « **oui, à des séances privées** ». La première est une femme âgée de plus de 76 ans qui vit en milieu rural et qui est greffée du rein depuis 2002. La deuxième est une femme greffée du foie en décembre 2011 dans la tranche d'âge 46-60 ans et qui vit dans un quartier en périphérie de ville.

En revanche **près d'un quart des patients souhaitent des séances en groupe.** Ils ont été greffés en 2008, 2009 ou en 2011. Deux sont greffés du foie (un homme et une femme) et deux hommes sont greffés du rein. Trois patients font partie de la tranche d'âge 46-60 ans et le dernier de la tranche d'âge 18-30 ans. Ils ont tous des lieux d'habitation différents. Ces personnes récemment greffées souhaitent justement des informations complémentaires sur l'après-greffe. De nombreuses informations sont à intégrer en si peu de temps. Des précisions sur certains points leur semblent donc importantes.

Pour pouvoir participer à des séances en groupe à l'officine, les patients doivent être préalablement informés des modalités des séances et qu'ils seront en présence d'autres patients. Avant de continuer, ils doivent dire s'ils acceptent ou non ces modalités.

Quels sujets souhaiteriez-vous aborder en priorité ?

Les réponses des six personnes greffées interrogées qui souhaitent assister à des séances à l'officine avec leur pharmacien de ville se trouvent dans le tableau 16.

	Réponses
Les situations de la vie courante (vaccin, fièvre, voyage…)	**6**
Les aliments et médicaments à ne pas prendre avec mon traitement	**5**
Comment gérer les effets indésirables	**2**
Quand et comment dois-je prendre mes médicaments	**1**
Nombre total de personnes ayant répondu :	**6**

Tableau 16 : Réponses des patients greffés interrogés sur les thèmes qu'ils souhaitent aborder

Toutes les personnes greffées interrogées souhaitent aborder « **Les situations de la vie courante (vaccin, fièvre, voyage…)** ». Ensuite ce sont « **Les aliments et médicaments à ne pas prendre avec mon traitement** ». Seul un patient greffé d'un rein en décembre 2009 a coché toutes les cases.

Cette étude a démontré que les patients greffés sont de suite formés sur les modalités de prise de leurs médicaments et avertis des effets indésirables possibles. Ils ne souhaitent pas de rappel sur ces points. En revanche, ils souhaitent aborder plus en détail les aliments et médicaments qu'ils peuvent consommer ou non avec leurs traitements anti-rejet ainsi que des solutions pour pouvoir faire face à toutes situations problématiques.

6. L'Éducation Thérapeutique du Patient

L'éducation thérapeutique « vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » comme le définit le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) – Europe de 1996. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient (64).

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne **tous les professionnels de santé** impliqués dans la prise en charge des maladies chroniques ou prolongées ou de certaines maladies de durée limitée pour le confort du patient et dans une optique d'efficacité : médecins généralistes et spécialistes (hospitaliers et libéraux), pharmaciens, dentistes, psychologues, professions paramédicales (hospitalières et libérales comme les sages-femmes, infirmières, pédicures podologues, masseurs kinésithérapeutes, orthophonistes, orthésistes, diététiciens). Mais il ne faut pas oublier non plus le patient lui-même ainsi que les associations de patients.

Le consentement du patient constitue la genèse du processus d'ETP, processus dont le patient est le principal acteur. Il faut aussi l'informer de la possibilité qui lui est offerte de sortir du programme d'ETP à tout moment.

L'ETP a toute son importance auprès des patients greffés. **Le succès de la transplantation ne peut être obtenu qu'avec un suivi rigoureux du patient, notamment au niveau de son immunosuppression.** L'éducation thérapeutique participe à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie des patients. **L'adhésion thérapeutique au traitement** est donc une composante essentielle de la prise en charge du patient transplanté, ce terme implique directement la **participation active du patient** dans la prise en charge de sa maladie et de ses traitements (prise de médicaments, suivi de régime, auto-surveillance de paramètres biologiques, etc.). L'absence d'adhésion aux traitements immunosuppresseurs est responsable chez le patient transplanté de rejets de l'organe greffé, d'une augmentation de la mortalité, ainsi que d'un accroissement du coût de sa prise en charge.

- Grâce aux résultats précédents, nous avons noté que les patients récemment greffés souhaitent assister à des séances à l'officine avec leur pharmacien. Je me suis interrogée sur le fait de réaliser un programme d'ETP à l'officine.

Seriez-vous d'accord pour intervenir au sein d'un programme d'éducation thérapeutique pour les patients greffés ?

	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
Oui, si l'on est rémunéré pour les séances	55	49	23	2	**129**
Oui, même sans dédommagement financier	39	34	18	2	**93**
Non	34	29	45	3	**111**
TOTAL	**128**	**112**	**86**	**7**	**333**

Tableau 17 : Nombre de réponses concernant l'intervention du pharmacien au sein d'un groupe d'ETP

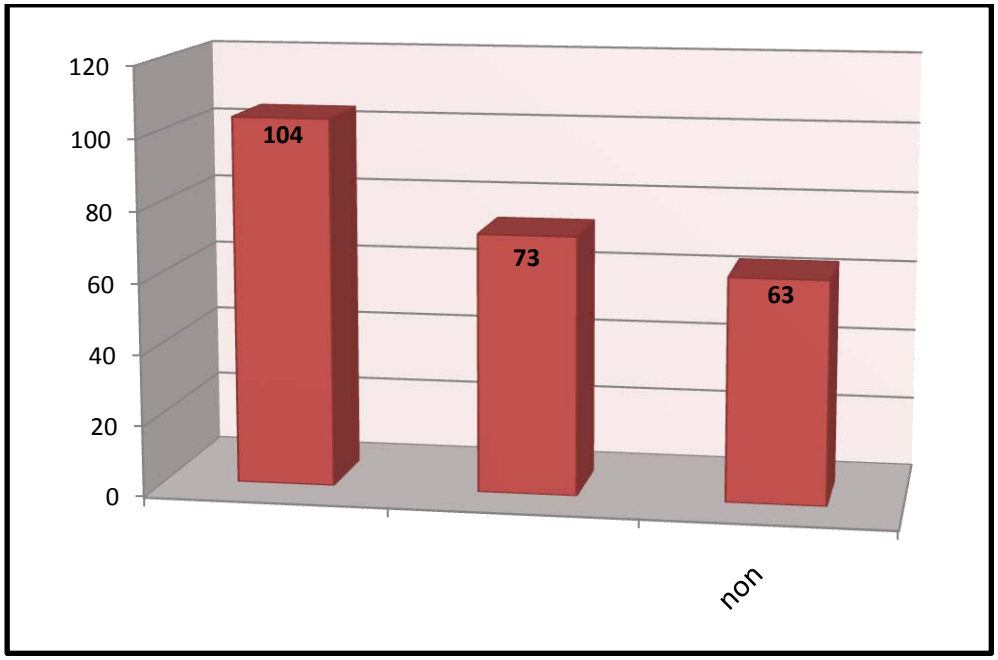


Figure 28 : Nombre de pharmacien d'officine qui acceptent de participer à un programme d'éducation thérapeutique concernant les patients greffés.

Les trois quarts des pharmaciens d'officine interrogés souhaitent participer à un programme d'ETP. Parmi eux, 44 % acceptent s'ils sont rémunérés pour le travail qu'ils font et 31 % acceptent de participer même s'ils ne sont pas rémunérés financièrement pour leur investissement (Tableau 17 et Figure 28). Ces résultats montrent bien que les pharmaciens sont intéressés et ont envie d'aider les patients dans leur apprentissage.

Un quart des pharmaciens ne souhaitent pas prendre part à ce type de démarche. Il serait d'ailleurs intéressant de connaître leurs raisons. Il n'y a pas de corrélation entre la situation géographique de l'officine et la volonté des pharmaciens.

➢ Mais même si les pharmaciens sont motivés, il reste encore à se former pour pouvoir faire partie d'un programme d'ETP. Je leur ai posé la question suivante :

Vous sentez vous suffisamment formé pour animer des séances d'éducation thérapeutique ?

	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
Oui	4	5	2	1	**12**
Presque	35	25	6	1	**67**
Non, pas du tout	86	86	87	6	**265**
TOTAL :	**125**	**116**	**95**	**8**	**344**

Tableau 18: Nombre de réponses concernant le ressenti du niveau de formation à l'ETP

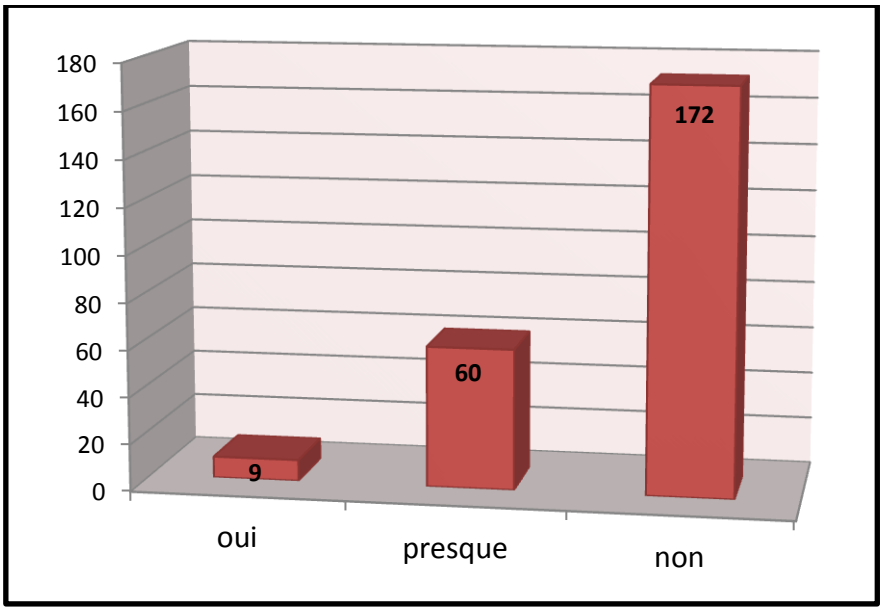


Figure 29 : Ressenti des pharmaciens d'officine concernant leur niveau de formation pour animer des séances d'éducation thérapeutique.

La grande majorité des pharmaciens ne se sent pas prête à faire de l'ETP (Tableau 18 et Figure 29). Ils m'ont répondu que c'était principalement dû à leur manque de formation.

➢ En dehors de l'intégration de l'éducation du patient dans la formation médicale et paramédicale initiale, il existe trois modèles de formation à l'ETP (65) (66):

- Une filière courte de **sensibilisation de 40 heures avec remise d'une attestation par un organisme légitime**. Les compétences peuvent s'acquérir dans le cadre de la formation initiale ou du développement professionnel continu pour les professionnels de santé;

- Une **filière diplômante de type DU** comportant 90 à 120 heures d'enseignement. Le niveau DU a pour objectif l'acquisition des compétences requises pour la conception et la réalisation de programmes d'éducation et chaque région de France dispose d'un diplôme universitaire en éducation du patient ;

- Le **niveau Master** est requis pour les professionnels **en charge de la coordination** de l'éducation thérapeutique, ou de l'implantation d'unités transversales d'éducation dans les hôpitaux ainsi que pour la participation à l'élaboration de projets de recherche.

Quel est votre niveau de formation en Éducation thérapeutique du patient ?

	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants	Total
Formation commune de base à la faculté	56	69	1	1	**127**
Formation de 40h pour être éducateur en ETP	5	5	1	1	**12**
DU (diplôme universitaire environ 150 h)	4	2	0	0	**6**
Master (800 h) pour être coordinateur en ETP	0	0	0	0	**0**
Aucune formation	57	36	83	6	**182**
Autre					14

Tableau 19 : Nombre de réponses concernant le niveau de formation en ETP du personnel officinal

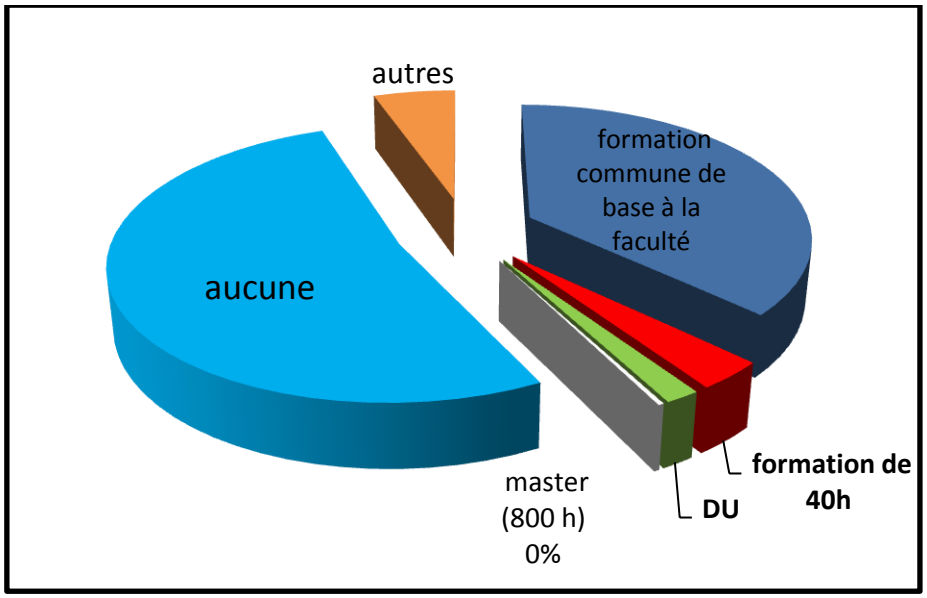


Figure 30 : Taux des différents niveaux de formation en ETP du personnel officinal

Près de 40 % des pharmaciens déclarent qu'ils n'ont reçu aucune formation en ETP (Tableau 19 et Figure 30). Plus de 50 % des pharmaciens ont reçu la formation commune de base à la faculté de pharmacie. A elle seule, elle ne permet pas de pouvoir faire de l'ETP. Ces résultats coïncident avec les résultats précédents qui montraient que les pharmaciens ne sont pas prêts à faire de l'ETP dans leurs officines par manque de formation. Moins de 3 % des pharmaciens interrogés possèdent le DU d'ETP. Plus de 4 % déclarent avoir suivi une formation de 40 heures pour être sensibilisés à ce qu'est l'ETP et à la fin de ces 40 heures, ils ont reçu une attestation par un organisme légitime. Aucun des pharmaciens interrogés n'a de master en ETP. Ces résultats montrent bien le manque de formation des officinaux vis-à-vis de l'ETP.

En revanche, beaucoup ont suivi une formation pour pouvoir mener des entretiens sur les AVK. Ces entretiens thérapeutiques individuels sont plus facilement réalisables à l'officine. Les préparateurs en pharmacie ont presque tous répondu qu'ils n'avaient aucune formation à l'ETP. Pour l'instant, ils ne peuvent pas faire d'ETP de part leur brevet professionnel. Les personnes qui m'ont répondu « autres » m'ont cité les formations par thème sur une ou deux journées, les formations dans le cadre de la constitution d'un réseau, les formations par les groupements, l'UNCAM, l'IFMO, la formation continue obligatoire, les soutenances de thèse sur l'ETP…

La loi HPST désigne bien le pharmacien comme l'un des professionnels de santé qui se doit de faire partie de **l'équipe d'éducateurs** lors des séances d'ETP. La place du pharmacien se précise grâce à l'implication depuis plusieurs années de quelques-uns dans des équipes pluridisciplinaires et à des recherches conduites par des équipes nouvellement constituées (67). **Intégrer une équipe d'ETP n'est actuellement pas aisé pour un pharmacien d'officine**. En effet, de nombreux programmes demeurent hospitalo-centrés et les séances ont lieu

exclusivement au sein des établissements de santé. En revanche, **il peut plus facilement réaliser des entretiens de suivi pharmaceutique avec ses patients**. Une fois le décret d'application paru, ce qui est imminent, le pharmacien pourra dans son officine mener des entretiens individuels avec des patients traités par anti-vitamines K (AVK) (68).

7. Gestion du stock des médicaments anti-rejet à l'officine

La gestion du stock de médicaments immunosuppresseurs doit être rigoureuse car ce sont des médicaments coûteux et parfois immobilisés longtemps à l'officine. En plus de cette immobilisation de trésorerie non négligeable, certains patients peuvent changer de dosage. Les grossistes ne reprennent pas toujours les médicaments, ils peuvent périmer et comme ils sont coûteux, ils peuvent impacter l'économie de l'officine.

Comment gérez-vous votre stock de médicaments immunosuppresseurs ?	Réponses
J'attends que le patient m'avertisse (par téléphone, mail, fax ...) ou qu'il se présente à la pharmacie pour commander ses médicaments immunosuppresseurs	**159**
J'ai toujours en stock un minimum d'un mois de traitement pour les patients que je suis régulièrement	**149**
J'aimerais être contacté par le service de l'hôpital lors de la sortie d'un patient qui vient d'être greffé et qui va venir dans mon officine avec une ordonnance contenant des médicaments immunosuppresseurs	**96**
Je planifie une commande d'un médicament tous les mois dès qu'un patient me fournit une ordonnance renouvelable (en fonction de la durée de prescription)	**78**
J'ai toujours en stock un minimum d'une boite par produit uniquement	**40**
J'ai toujours en stock un minimum d'une boite par produit et pour chaque dosage	**18**

Tableau 20 : Nombre de réponses concernant la gestion du stock à l'officine

Concernant la gestion du stock des médicaments immunosuppresseurs en officine, deux modes sont principalement choisis par les pharmaciens (Tableau 20). Le premier est d'attendre d'être contacté par le patient greffé pour commander son traitement pour le mois, principalement dans les officines rurales et celles qui suivent peu de patients greffés. Le deuxième mode est d'avoir déjà en stock au moins un mois de traitement pour les patients greffés suivis régulièrement.

Plus d'un quart des personnes interrogées **souhaitent être contactée par le service de l'hôpital lors de la sortie d'un patient qui vient d'être greffé** et qui va venir dans leurs officines avec une ordonnance contenant des médicaments immunosuppresseurs. Le fait d'avertir les pharmaciens d'officines de la sortie d'hôpital d'un patient greffé, leur permettrait d'avoir le temps de se procurer les médicaments avant que le patient n'arrive à l'officine et ne soit à court de traitement. Comme ce sont des médicaments coûteux, avec de nombreux dosages existants, les pharmaciens ne les tiennent pas toujours en stock. Mais grâce aux pharmaciens répartiteurs, les officinaux peuvent être livrés de la plupart des médicaments dans la journée. Ils peuvent aussi se dépanner auprès d'un confrère s'ils n'ont pas l'immunosuppresseur en stock. Cette coordination a bien pour but d'éviter une rupture du traitement initié à l'hôpital. Parfois, le service hospitalier faxe l'ordonnance de sortie d'un patient. C'est idéal pour le pharmacien mais pose aussi le problème de confidentialité (en particulier en cas de mauvaise réception). En revanche, le contact téléphonique peut sélectionner un interlocuteur privilégié. Certains centres greffeurs laissent sortir le patient avec l'équivalent de quelques jours de traitement en médicaments.

Il serait intéressant d'avoir accès à certains résultats de la surveillance biologique des patients. Le pharmacien d'officine pourrait vérifier lors de la dispensation si l'adaptation des doses de certains médicaments a bien été faite (clairance à la créatinine pour les médicaments néphro-toxiques, résultat d'INR pour les AVK). Cela permettrait au pharmacien de rappeler au patient l'importance du suivi biologique dans sa pathologie et son traitement.

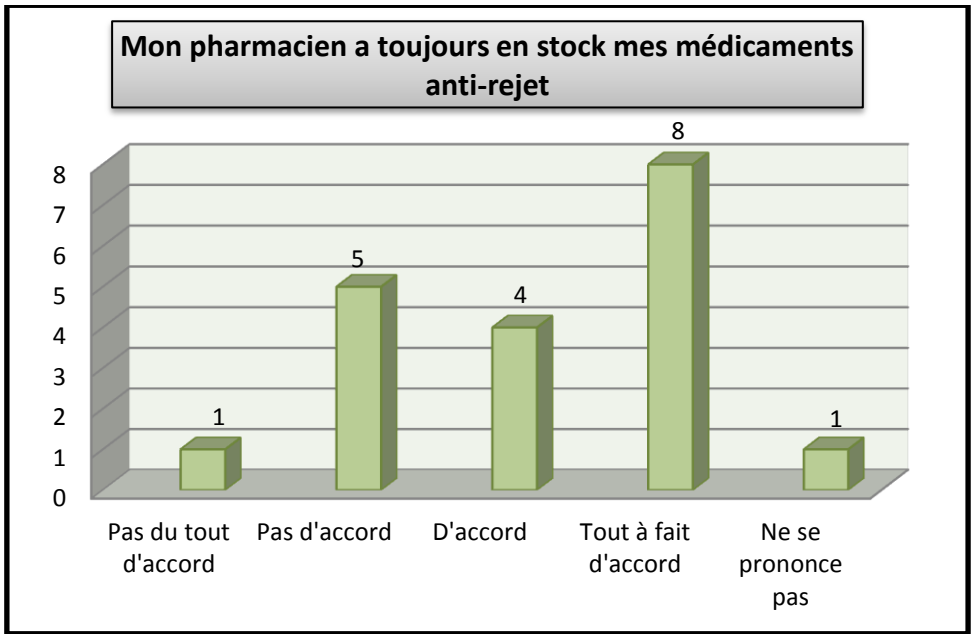


Figure 31 : Nombre de réponses des personnes greffées concernant la gestion du stock de leurs médicaments anti-rejet par leur pharmacien d'officine

Plus de 63 % des patients affirment que leur pharmacien a toujours leur traitement anti-rejet en stock (Figure 31). Près de 30 % des patients déclarent que leur pharmacien ne tient pas en stock leur médicament anti-rejet. Je pense que chaque relation patient/pharmacien est

différente et que chacun agit au cas par cas. Malgré le fait que les pharmaciens n'aient majoritairement pas en stock les médicaments immunosuppresseurs de leurs patients, cela ne gêne pas les malades qui se trouvent satisfaits de la gestion des stocks médicamenteux de leurs pharmaciens.

8. Gestion des médicaments anti-rejet par les patients greffés

➢ J'ai posé deux questions aux patients greffés d'organe(s) pour évaluer leur préparation face à l'imprévu.

Quand vous sortez, avez-vous toujours sur vous une ordonnance comprenant vos médicaments anti-rejet ?

	Réponses
Oui	10
Non	9
TOTAL :	19

Tableau 21 : Nombre de patients greffés ayant constamment une ordonnance sur eux

Plus de la moitié des patients greffés détiennent sur eux leur ordonnance en cours quand ils sortent (Tableau 21). En cas d'accidents ou de malaises, cela permet aux secouristes, ou à n'importe quel professionnel de santé, de connaître tout de suite les médicaments du patient et d'obtenir des informations concernant sa pathologie. Le patient peut aussi, en ayant une ordonnance sur lui, citer ses médicaments en cas de besoin, ou se fournir dans une pharmacie en cas d'absence prolongée imprévue.

Quand vous sortez de chez vous, avez-vous toujours sur vous 24 h de traitement au cas où vous auriez un imprévu ?

	Réponses
Oui	11
Non	8
TOTAL :	19

Tableau 22 : Nombre de patients greffés ayant constamment 24h de traitement sur eux

Les résultats sont proches des précédents. Plus de la moitié des patients greffés interrogés sortent constamment avec 24 heures de traitement sur eux pour pallier tout imprévu (Tableau 22). **Un tiers des patients interrogés affirment avoir toujours sur eux à la fois une ordonnance récente et 24 h de médicaments pour plus de sécurité.**

Il est important que les patients aient toujours à portée de main 24 h de traitement au cas où ils ne puissent pas rentrer chez eux. On peut leur conseiller un pilulier qui sera préparé à l'avance (sans sortir les médicaments des blisters) et laissé dans leur sac à main, un autre au travail ou encore dans leur voiture quand les températures le permettent (les médicaments peuvent se dégrader s'ils sont exposés à des températures trop élevées). Ces doses prévues pour les dépannages permettent aux patients d'avoir une vie sociale la plus normale possible.

➢ J'ai demandé aux patients greffés s'ils leurs arrivaient de sauter des prises médicamenteuses et quels étaient les techniques mises en place pour limiter les oublis.

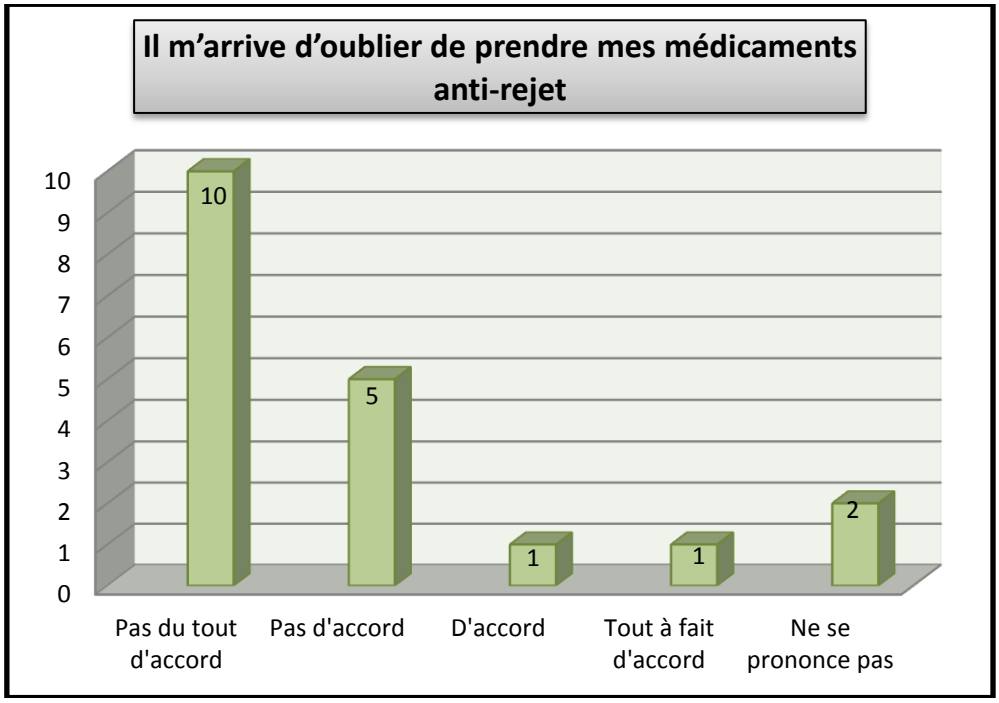


Figure 32 : Nombre de personnes greffées qui oubli de prendre ses médicaments

Près de 80 % des patients interrogés ont répondu qu'ils n'oubliaient jamais de prendre leurs médicaments (Figure 32). Les patients qui déclarent oublier parfois de prendre leur médicaments ne m'ont pas donné de fréquence ni la raison de l'oubli. L'un des objectifs des entretiens de suivi avec le pharmacien d'officine est de faire en sorte que les oublis de prises médicamenteuses soient les plus rares possibles.

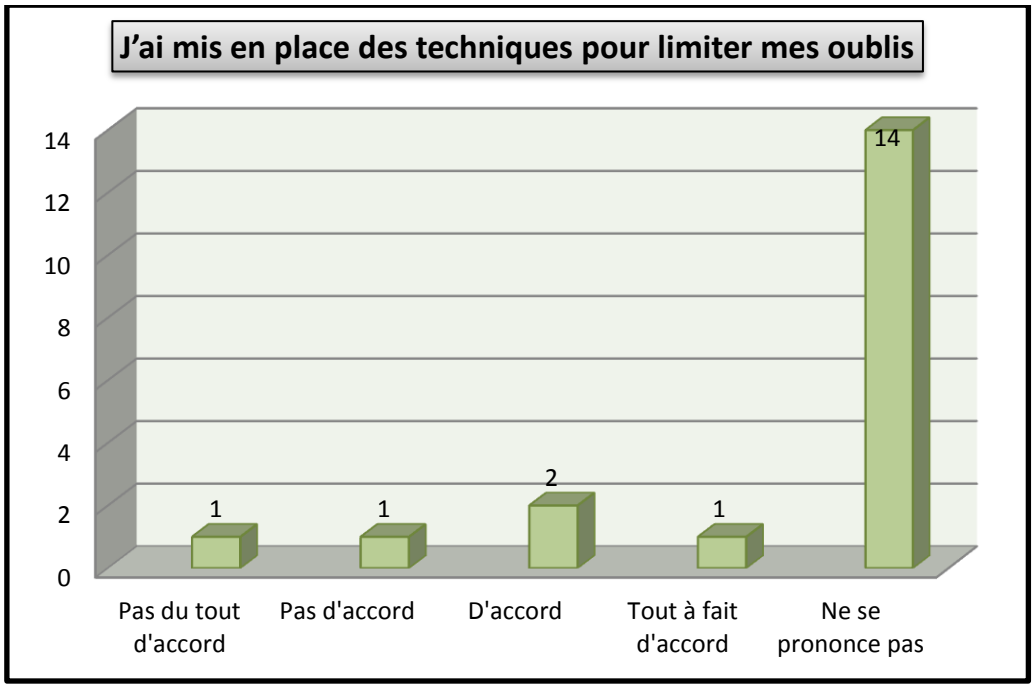


Figure 33 : Nombre de personnes greffées qui a mis en place des techniques pour limiter les oublis de prise médicamenteuses

Près de 15 % des personnes interrogées m'ont dit qu'elles avaient réglées une alarme sur leurs téléphones ou sur leurs montres pour leur rappeler la prise médicamenteuse (Figure 33). La majorité des personnes qui m'a dit précédemment ne pas oublier de prendre ses médicaments ne s'est pas prononcée sur cette question. Les patients qui déclarent oublier de prendre leurs médicaments ne m'ont pas donné de fréquence.

- La plupart des personnes greffées depuis des années affirment tout connaitre et ne pas nécessiter d'entretien de suivi avec son pharmacien. Un quiz a été réalisé afin d'évaluer les connaissances des patients greffés vis-à-vis de leur traitement.

Vous trouverez leurs réponses suivant l'échelle de Likert dans le tableau 23.

Affirmations :	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord	Ne se prononce pas
L'intérêt d'un traitement par médicaments immuno-suppresseurs est d'éviter le rejet de la greffe	**0**	**1**	**3**	**14**	**1**
En cas d'effet indésirable gênant survenant pendant mon traitement, je peux arrêter mes médicaments pour me soulager, sans en parler à mon médecin	**18**	**1**	**0**	**0**	**0**
Après plusieurs mois, quand je me sens bien, je peux arrêter mon traitement anti-rejet	**18**	**1**	**0**	**0**	**0**
Je peux faire n'importe quel vaccin	**5**	**7**	**1**	**0**	**6**
Je suis plus fragile vis-à-vis d'une infection qu'une personne non greffée	**0**	**1**	**4**	**13**	**1**
Si j'oublie de prendre mon traitement anti-rejet pendant 1 journée, ce n'est pas grave	**2**	**10**	**4**	**1**	**2**
Je suis plus fragile vis-à-vis de l'exposition au soleil qu'une personne non greffée	**0**	**1**	**1**	**13**	**4**
Je peux boire autant de jus de pamplemousse que je veux	**14**	**4**	**0**	**0**	**1**
Quand je suis malade, il vaut mieux que je réduise mon traitement anti-rejet	**12**	**7**	**0**	**0**	**0**
Je dois aller consulter mon médecin si j'ai de la fièvre	**0**	**0**	**7**	**12**	**0**
Je dois éviter les sports violents maintenant que je suis greffé	**0**	**0**	**6**	**11**	**2**
Je peux ajuster chaque jour moi-même les doses de mes médicaments anti-rejet	**15**	**4**	**0**	**0**	**0**
Si je vomis dans l'heure après la prise de mon médicament anti-rejet, je n'ai pas besoin d'en reprendre un autre	**5**	**5**	**3**	**2**	**4**
Si je me sens malade, je peux moi-même me soigner avec les médicaments que j'ai dans mon armoire à pharmacie	**10**	**8**	**0**	**1**	**0**
Maintenant que je suis greffé, je ne dois plus partir en vacances en dehors de la France	**14**	**4**	**0**	**0**	**1**

Tableau 23 : Réponses des patients sur la partie « quiz au quotidien » du questionnaire

- **La totalité des 19 patients greffés interrogés a répondu correctement** en affirmant que :
  - Ils ne doivent pas arrêter leur traitement en cas d'effet indésirable gênant,
  - Ils doivent prendre leur traitement anti-rejet à vie,
  - Ils ne doivent pas réduire leur traitement anti-rejet quand ils sont malades,
  - Ils doivent aller consulter leur médecin quand ils ont de la fièvre,
  - Ils doivent éviter les sports violents,
  - Ils ne doivent pas ajuster eux-mêmes les doses des médicaments anti-rejet,
  - Ils ne doivent pas consommer de pamplemousse à cause des interactions médicamenteuses.

- 18 patients sur les 19 interrogés ont répondu correctement en affirmant que :
  - Qu'ils ne doivent pas se soigner eux-mêmes avec des médicaments de leur armoire à pharmacie quand ils sont malades,
  - Qu'ils peuvent partir en vacances en dehors de la France même s'ils sont greffés.

- 17 patients sur les 19 interrogés ont correctement répondu en affirmant :
  - Qu'ils sont plus fragiles vis-à-vis des **infections** que les personnes non greffées,
  - Que **l'intérêt de leur traitement** immunosuppresseur est d'éviter le rejet du greffon.

Ces résultats encourageants prouvent que ces notions sont intégrées presque par tous et elles peuvent être abordées rapidement lors des premiers entretiens pharmaceutiques. Aux entretiens suivants, il faut se consacrer aux situations particulières et au suivi à long terme. Les patients greffés ont compris l'intérêt capital d'un suivi strictement médical de leur traitement. Ce n'est pas au patient de prendre le risque d'une initiative malheureuse.

- **6 patients** sur les 19 interrogés **ne se sont pas prononcés sur le fait que certains vaccins leur étaient interdits.** Ce point est donc à développer par le pharmacien avec le patient.

- **4 patients** sur les 19 interrogés **ne se sont pas prononcés** sur le fait :
  - qu'ils devaient encore plus **se protéger du soleil** que les personnes non greffées,
  - qu'ils doivent reprendre leur médicament anti-rejet s'ils vomissent dans l'heure après la prise.

De plus, 5 patients ont répondu qu'il ne fallait pas reprendre de médicament même s'il vomissait dans l'heure**.** Un patient a même précisé qu'il ne fallait pas reprendre ses médicaments pour ne pas risquer un surdosage**.**

Avec seulement 50 % de bonnes réponses, il est clair qu'il faut aborder les choses à faire ou à ne pas faire en cas de vomissements, de diarrhées. La résorption du médicament immunosuppresseur nécessite plus d'une heure (après avoir été ingéré) pour être correcte. Bien sûr le paramètre à jeun ou non intervient aussi. Il faut que les patients comprennent que de nombreux paramètres influencent leurs concentrations sanguines en immunosuppresseurs. L'important étant de consigner par écrit ce vomissement pour pouvoir expliquer des résultats de dosages sanguins non attendus.

- **2 patients** sur les 19 interrogés **ne se sont pas prononcés sur le degré de gravité** d'oublis de prises médicamenteuses d'une journée entière. De plus, **5 patients ont répondu que ce n'était pas grave d'oublier pendant 24h de prendre ses médicaments**. Les réponses peuvent être différentes suivant la notion de gravité de chacun. L'important est que les oublis de prise restent exceptionnels et il faut les signaler au médecin lors des entretiens de suivi.

- Il est intéressant de noter qu'**à chaque fois qu'il y avait une mauvaise réponse dans le quizz, elle ne provenait pas du même patient**, et donc dans l'ensemble, chacun a compris l'intérêt de son traitement anti-rejet.

- **Même les patients greffés de longue date qui pensent ne pas avoir besoin d'informations complémentaires sur leur traitement n'ont pas fait de sans faute.** Cela prouve que quelques séances d'éducation thérapeutique sont indispensables pour arriver à un niveau très correct de compréhension par le patient.

- Il faut intervenir et aider à l'apprentissage du patient principalement lors des premières années post-greffe. Mais il est aussi important de faire une ou plusieurs **séances de rappel après plusieurs années** pour s'assurer de l'observance et des connaissances du patient. Avec ce questionnaire, j'ai montré le rôle important que joue le pharmacien d'officine auprès des patients greffés.

D. SYNTHÈSE DES POINTS IMPORTANTS

Cette étude a démontré qu'une personne transplantée il y a dix ans n'a pas les mêmes connaissances, ni les mêmes attentes qu'une personne transplantée il y a un an (effets indésirables, nombre de comprimé à avaler par jour…).

- Pour adhérer au traitement, **le patient doit comprendre pourquoi son traitement immunosuppresseur est essentiel** : Quels sont les médicaments anti-rejet proposés ? Quels sont leurs modes d'action, leurs effets indésirables et leurs objectifs ? La sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien, expert des médicaments, communique très spécifiquement sur les effets indésirables, de manière adaptée, hiérarchisée et rigoureuse. Il peut mettre en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes d'alerte et des conduites à tenir. Cette action du pharmacien est complémentaire et **contribue à renforcer les messages déjà prodigués** au patient par les différents professionnels de santé rencontrés tout au long de son parcours de soins.

Après avoir abordé les médicaments immunosuppresseurs avec le patient et s'être assuré qu'ils étaient compris, le pharmacien peut aborder les médicaments des pathologies associées comme les traitements anti-diabétiques, anti-hypertenseurs, anti-ostéoporotiques etc… De nos jours, il est important que **le pharmacien informe sur les médicaments génériques** pour que le patient greffé sache qu'il ne doit pas douter de leur efficacité.

- **Presque tous** les patients transplantés **pensent bien à signaler leur traitement anti-rejet à tout nouveau professionnel de santé**. Ils ont besoin de se sentir rassurés. Les pharmaciens d'officine doivent rester vigilants quant aux nombreuses interactions médicamenteuses possibles.

Le dossier pharmaceutique est bien connu des équipes officinales, elles le consultent souvent. En revanche, plus de **36 % des patients interrogés ne savaient pas ce qu'était le DP**. Il faut que les pharmaciens d'officine continuent à le proposer à tous les patients et vérifient qu'il est bien activé lors du premier entretien pharmaceutique. Le patient transplanté attend de son pharmacien qu'il le conseille sur la possibilité de prendre tel ou tel médicament. Dans l'idéal, on devrait toujours demander la carte vitale à n'importe quel patient qui se présente à la pharmacie pour avoir un médicament conseil.

- **Les pharmaciens d'officine déclarent manquer de formation pour aider les patients** greffés à développer leurs connaissances en matière de médicaments anti-rejet mais ils ont envie de participer à ce projet éducatif. Ils sont prêts à se former si par la suite leur travail est reconnu. A part l'ETP, les pharmaciens d'officine ont une autre alternative pour former et

soutenir les patients, ils peuvent mener des entretiens pharmaceutiques. Les pharmaciens déclarent **manquer de documentation à remettre aux patients**. La moitié des patients a souhaité se voir remettre de la documentation sur les médicaments immunosuppresseurs. Professionnels de santé et patients s'accordent pour dire que **le support privilégié pour transmettre des informations est le support papier** (brochures, leaflets, revues...).

C'est sur ce besoin commun que je peux intervenir en créant des supports papiers d'informations sur les médicaments anti-rejet et sur les mesures hygiéno-diététiques à suivre. J'ai créé des fiches sur les médicaments immunosuppresseurs les plus prescrits (qui sont : les corticoïdes, Cellcept®, Néoral® et Prograf®) et j'ai notamment abordé les effets indésirables. **Le pharmacien aura ainsi un support qu'il pourra expliquer et commenter aux patients greffés. Ce support peut aussi être un moyen de formation pour les différents membres de l'équipe officinale.**

- La **relation de confiance** entre le patient greffé et le pharmacien est très importante. Elle va conditionner les possibles rendez-vous, les questions plus facilement posées. Chacun va trouver un compromis dans la gestion du stock des médicaments immunosuppresseurs.

Le pharmacien d'officine a un rôle très important à jouer dans la formation du patient vis-à-vis de son traitement. Ce n'est peut-être pas le contact de référence du patient greffé mais il doit l'aider à être acteur de son traitement en lui expliquant notamment les **risques de complications à long terme et les moyens de prévention** pour les réduire à minima.

Il doit évoquer avec le patient les pratiques de rangement, de conservation, de transport et de déconditionnement de ses traitements. Il doit expliquer et vérifier les modes de prise des médicaments **et réaliser un plan de prise clair et détaillé avec le patient** (intégrant ses contraintes et ses habitudes de vie et donc lui offrant un document individualisé différent de l'ordonnance). De plus, certains logiciels informatiques permettent de créer rapidement un plan de prise sous forme de tableau. Concrètement, il peut l'aider à réaliser son pilulier. Il faut **lui faire manipuler** les formes galéniques, manipuler les dispositifs plus complexes d'auto-administration (par exemple pour les injections sous-cutanées) ou d'autocontrôle (lecteurs de glycémie capillaire, auto-tensiomètres).

Il faut aussi aborder avec lui la **gestion des décalages et des oublis de prises** (voire des doubles prises) et l'aider à trouver des techniques pour limiter les oublis. Il faut lui répéter que dès qu'il sort de chez lui, il doit toujours détenir une ordonnance récente et 24h de traitement.

- L'étude de ces questionnaires a permis de montrer qu'**un tiers des patients greffés souhaitent assister à des séances à l'officine**. **Le but des entretiens est que le patient prenne des décisions avant tout par et pour lui-même**. Mon travail m'a permis de créer une trame pour mener à bien les entretiens pharmaceutiques avec les personnes greffées.

Quand le patient greffé sort de l'hôpital pour rejoindre son domicile, il a bien souvent participé à plusieurs entretiens sur l'après greffe avec des professionnels de santé. La plupart en effectueront encore lorsqu'ils se rendront aux consultations de suivi. Au cours des trois premières semaines post-greffe, il faut lui laisser du temps pour intégrer et se familiariser avec toutes les informations qu'il a reçu tout en lui précisant que son pharmacien d'officine reste disponible pour toutes questions. Il reste néanmoins important que **son pharmacien d'officine puisse lui proposer 2 à 3 entretiens pharmaceutiques au cours de la première année post greffe**. Ces entretiens ont pour but d'aider le patient greffé dans la prise de son traitement pour qu'il soit le plus observant possible. Seulement 50 % des patients interrogés ont répondu que c'était grave d'oublier de prendre ses médicaments pendant 24h.

- La partie quiz de mon questionnaire a permis de voir que **les patients transplantés ne savent pas tout et ont besoin d'informations** sur la vaccination, sur la gestion des oublis de prise, sur la prévention du soleil et des infections. Ils doivent savoir quoi faire en cas de rhume, de vomissements, de diarrhées ou si un de leur proche est malade. **Le patient a un rôle très important dans la réussite de sa greffe.** Il faut sans cesse que les professionnels de santé répètent que le traitement immunosuppresseur doit être continué tant que dure le greffon.

Je pense qu'il faut accentuer le premier entretien de suivi pharmaceutique sur le sujet des infections et insister régulièrement sur la nécessité de se protéger du soleil et donner les mesures de protections. Il faut aussi évoquer les vaccins vivants interdits, la vaccination anti-grippale, les rappels à faire et la couverture vaccinale à avoir en cas de voyage à l'étranger. Le rôle du pharmacien d'officine est d'aider le patient greffé à apprendre, et lui répéter comment s'adapter à toute situation problématique, différente de la vie courante.

PARTIE III :

COMMENT FORMER ET INFORMER LE PATIENT GREFFÉ D'ORGANE : PLACE DES ENTRETIENS DE SUIVI PHARMACEUTIQUES

A. L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS

L'intégration d'une maladie chronique à sa vie est un long processus de maturation pour l'individu. Le vécu des patients est subjectif, fluctuant et évolutif. Il est indispensable d'**identifier le stade d'acceptation de la maladie par le patient** et de le réévaluer régulièrement pour assurer l'efficacité de l'action éducative. Il existe 6 stades d'acceptation de la maladie chronique :

- **Le choc** (à l'annonce du diagnostic)
- **Le déni** (mécanisme de défense face à une réalité trop menaçante)
- **La révolte** (le patient ressent un phénomène d'injustice)
- **Le marchandage** (le patient est intéressé par la prise en charge de sa maladie mais essaye de négocier sur les contraintes)
- **La dépression** (le patient est triste, sent qu'il doit assumer seul une maladie à concilier avec sa vie de tous les jours)
- **L'acceptation** (il accepte la maladie et va vivre avec et non pas malgré elle)

Vous trouverez en Annexe 7 le tableau qu'a réalisé l'INPES sur la grille des stades d'acceptation de la maladie pour les formateurs en éducation du patient (69).

1. Prendre un traitement médicamenteux au long cours, un défi ?

L'irruption de la maladie dans la vie d'une personne est souvent vécue comme une rupture à l'origine de difficultés d'ordre médical, psychique et social. A partir de ce moment, la prise en charge d'une maladie chronique nécessite pour le patient de « faire avec » des professionnels de santé, des organisations compliquées, des techniques médicales, des soins, des suivis spécifiques et des traitements souvent complexes. Dans ce contexte, être observant aux recommandations thérapeutiques semble tenir du défi (65). **Plus le temps nécessaire à la gestion des médicaments** (préparations, prises, surveillances associées**…) va interférer avec la qualité de vie du patient, plus l'adhésion au traitement médicamenteux va diminuer** (en créant trop de contraintes et/ou en lui demandant des adaptations importantes de ses activités quotidiennes). La voie d'administration des médicaments a aussi un impact sur l'adhésion médicamenteuse. La connaissance ne suffit pas à expliquer un comportement comme celui de l'adhésion au traitement médicamenteux et il y a bien sûr d'autres facteurs qui rentrent en jeu dans cette interaction (70).

Dans la cadre des maladies chroniques, les soignants ont plusieurs objectifs. Ils doivent entre autre éviter les complications aigues et chroniques ainsi que maintenir et/ou améliorer la qualité de vie des patients à long terme. Le fait que le patient soit observant aux recommandations médicales représente une des actions permettant d'atteindre ces objectifs.

L'adhésion thérapeutique ne peut être obtenue que si la personne a accepté sa maladie et compris l'intérêt des traitements proposés. Un patient peut être observant jusqu'à ce qu'une situation ou un événement viennent contrarier son comportement d'observance (46). Lorsqu'il s'agit d'un traitement médicamenteux à prendre sur plusieurs années voire à vie, **le consentement du malade ne garantit pas qu'il respecte les prescriptions médicales** dans leur totalité et pendant le temps nécessaire. Les publications médicales contiennent de nombreux témoignages statistiques démontrant qu'un pourcentage élevé de malades soumis à un traitement médicamenteux de longue durée prennent leurs médicaments de manière intermittente et désordonnée ou vont même jusqu'à interrompre le traitement prescrit. Il peut s'agir de malades qui ne pensent plus vraiment être malades et se sentent mieux après avoir été greffés et ils en oublient que leur amélioration est due à la greffe et par conséquent aux médicaments qui évitent le rejet du greffon.

Quelle que soit la raison de ce manque de collaboration, elle résulte souvent d'une information et d'une persuasion insuffisantes du malade. Les capacités des professionnels de santé à donner des informations claires, leur habileté à s'adapter au niveau du langage du patient, le temps accordé à l'explication de la maladie et des traitements ainsi que le fait de valoriser les succès du patient auront un impact sur l'adhésion au traitement médicamenteux. **Des résistances** peuvent être créées lors de la relation entre le patient et le soignant par certaines attitudes du professionnel de santé (**essai de persuasion directe frontale** ou **utilisation de questions fermées, inquisitrices**, voire une **banalisation ou un jugement du récit du patient)**.

- Comme le souligne C. Montagnat dans sa thèse, la mise en place de **communication régulière entre l'ensemble des professionnels de santé qui gravite autour du patient** pourrait permettre d'accompagner au mieux ce dernier, qu'il s'agisse des professionnels hospitaliers (médecin, infirmière en consultation de suivi, diététicienne, pharmacien), mais également des professionnels de premiers recours comme le médecin traitant et le pharmacien d'officine. Ce dernier, qui voit les patients tous les mois pour le renouvellement d'ordonnance, pourrait réinsister sur les points identifiés comme problématiques par l'équipe hospitalière.

- **Des soirées d'échange et de formation continue autour de la transplantation** pourraient être développées, afin de **sensibiliser les professionnels de santé à la problématique du soin collaboratif nécessaire à un suivi optimal du patient greffé**. Cela

pourrait harmoniser les pratiques face aux recommandations et permettre **d'initier la mise en place d'un réseau multidisciplinaire ville-hôpital** pour mieux servir le patient greffé (46).

2. Mesure de l'adhésion chez le patient transplanté

Les données de la littérature sur la prévalence des comportements d'adhésion chez le patient transplanté varient selon le type de greffe. En transplantation rénale, les études sont plus nombreuses. Dans les études répertoriées, la proportion de patients non-adhérents varie de 2 à 67 % et le taux d'observance médicamenteuse est de 48 % à 1 an concernant les médicaments immunosuppresseurs (diminution à 9 mois). Cette constatation renforce l'idée d'un entretien de suivi pharmaceutique 6 mois par exemple après le premier, pour s'assurer de la motivation du patient et un autre au bout d'environ 12 mois pour que ce taux d'observance médicamenteuse chute le moins possible.

- En 2011, **l'étude PRATIS** (Prédire l'Adhésion aux Traitements Immunosuppresseurs chez le patient transplanté) a été réalisée au CHU de Grenoble sur 157 transplantés (cardiaques, rénaux, hépatiques et pulmonaires). L'objectif de cette étude était de tester si les variables **de la théorie du comportement planifié (TCP), les croyances et la satisfaction envers les traitements, peuvent être des facteurs prédictifs de l'adhésion**.

La TCP proposée par Ajzen est un modèle de psychologie sociale cognitive utilisé avec succès pour prédire un large éventail de comportements liés à la santé. Cette théorie explique que des individus ne seront pas susceptibles de développer une forte intention d'agir et de se comporter d'une certaine façon (contrôle comportemental perçu) s'ils croient ne pas avoir les ressources nécessaires ou les opportunités pour y arriver (attitude et croyances). Et ce, même s'ils possèdent des attitudes favorables envers le comportement en question et s'ils estiment que les membres de leur entourage approuveraient le comportement (normes subjectives).

Pour suivre ce modèle de psychologie lors des entretiens pharmaceutiques, le pharmacien motivera le patient en lui expliquant qu'il a les capacités pour réussir à être observant, développera avec lui l'intérêt de ses médicaments anti-rejet vis-à-vis du greffon et les bienfaits de ces derniers à long terme.

Dans l'étude PRATIS, l'adhésion était calculée par un score composite associant une mesure objective (taux sériques) et une mesure subjective (auto-questionnaires de Morisky Green). Les résultats de cette étude ont permis de valider l'utilisation de la théorie du comportement planifié pour prédire l'observance. Ce modèle de psychologie sociale permet d'expliquer 45 % de la variance de l'intention d'adhérer au traitement pour la population

étudiée. Une adhésion de 35 % a été retrouvée dans cette étude pour les patients greffés cardiaques. Il est indispensable d'identifier les facteurs pouvant modifier l'adhésion du patient au traitement médicamenteux car il existe un lien direct entre la non-adhésion (surtout avec le traitement immunosuppresseur) et les épisodes de rejets aigus (71).

➢ En pratique, différentes mesures de l'adhésion thérapeutique coexistent. On distingue les mesures directes et les mesures indirectes.

Pour les premières, on y associe les **marqueurs biologiques et cliniques de l'efficacité du traitement**, **l'observation directe** par une tierce personne de la prise effective du médicament et les **taux sériques ou urinaires du médicament** ou de ses métabolites. Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs est effectué régulièrement chez le patient transplanté pour le tacrolimus, la ciclosporine et l'évérolimus. L'accessibilité de ces dosages permet leur utilisation comme mesure objective de l'adhésion thérapeutique.

Les **mesures indirectes** regroupent quant à elles la **réalisation d'entretiens** en face-à-face, par téléphone avec le patient ou la famille et l'utilisation d'auto-questionnaires, **les systèmes électroniques** qui se présentent sous forme de blister, flacon ou pilulier et qui intègrent une puce électronique dans leur couvercle. Enfin le pharmacien peut surveiller le **renouvellement d'ordonnances** à la pharmacie et voir si les dates correspondent et il peut aussi décompter les comprimés non pris quand les patients rapportent leurs boites à jeter au cyclamed (mais ceci ne reflète pas les variations de prises journalières et c'est bien sûr sous réserve que le patient ramène ses boites de comprimés).

Chaque méthode de mesure de l'adhésion présente ses avantages et ses inconvénients, mais aucune n'a démontré assez de sensibilité et de spécificité pour définir une « mesure standard » (72).

3. Les facteurs qui influencent l'adhésion

Détecter la non-adhésion et tenter de l'améliorer est une tache difficile. Il a été clairement établi que l'adhésion à un traitement prescrit ne résulte pas d'un simple processus de conformité (observance ou obéissance) du patient aux prescriptions médicales. L'adoption (ou non) de comportements durables de santé résulte d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs dont ceux liés à la personne (facteurs personnels démographiques et socio-économiques, cognitifs, psychosociaux), ceux liés à la maladie et au traitement et ceux liés à l'entourage et aux soignants.

Dans l'étude PRATIS, deux facteurs ont été retrouvés associés à l'adhésion des patients transplantés quel que soit l'organe : **les croyances et la satisfaction vis-à-vis des traitements**. Les facteurs indépendamment associés à un sur-risque de non-adhésion chez les patients transplantés étaient la **situation familiale** (personnes vivant seules), les croyances négatives envers les médicaments, la prise d'évérolimus ainsi que la transplantation cardiaque (71).
On retrouve fréquemment dans la littérature **que les patients jeunes, isolés, ceux avec un niveau d'éducation faible ou encore ceux greffés récemment**, **seraient plus à risque de non-adhésion thérapeutique**. Ces données se retrouvent pour le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal (73). Il faut encore plus motiver ces patients à suivre des entretiens pharmaceutiques pour les aider.

Ces comportements de non-adhésion ne se limitent pas aux traitements médicamenteux. Des **comportements de non-adhésion ont aussi été décrits envers les consignes hygiéno-diététiques** comme l'arrêt de la consommation de tabac ou d'alcool, l'activité physique ou l'alimentation, envers l'assiduité aux rendez-vous de consultations pour le suivi médical et la réalisation des différents bilans prescrits (72).

L'information des patients est devenue une composante essentielle de la relation patient-soignant. Les patients sont demandeurs d'informations écrites en complément de l'information orale transmise par le professionnel de santé. **La qualité de la relation patient-soignant représente un facteur d'influence primordial de l'adhésion au traitement médicamenteux.** Des recherches en psychiatrie ont mis en évidence que l'évaluation par les patients de la qualité de cette alliance thérapeutique est corrélée à leur comportement d'adhésion au traitement médicamenteux. Une relation thérapeutique « pauvre » entre le patient et un soignant est un facteur de non adhésion.

4. Le logiciel SITO, un programme éducatif pour les patients transplantés d'organes

En transplantation rénale, la non observance concerne 22 % des adultes. Ces patients non observants ont un risque de **rejet aigu tardif trois fois plus élevé et un risque de perte de greffon sept fois plus important**. Afin d'améliorer l'observance, des **programmes éducatifs** ont déjà été développés dans certaines maladies chroniques.

Le **logiciel SITO (Système d'Information en Transplantation d'Organes**) est proposé aux patients pour compléter l'éducation déjà délivrée par les équipes soignantes dans chaque centre. Il est valable pour **les greffes de rein** mais aussi **de foie**… et il a même été adapté

pour la pédiatrie. Il peut être présenté pendant la période précédant la transplantation, pendant l'hospitalisation ou lors de visites de contrôle. L'entourage des patients peut aussi le consulter. Il couvre chaque étape de la vie des patients, de la transplantation au retour à domicile. Il vise principalement à favoriser l'observance des patients en contribuant à améliorer leurs connaissances sur la transplantation, les traitements et la vie quotidienne après la transplantation.

La partie réservée au patient greffé s'appelle « **SITO Educ Patient** ». Chaque module éducatif comprend des séquences vidéo et audio afin de rendre le logiciel plus ludique et pédagogique. Ces séquences sont des témoignages de patients eux-mêmes greffés. Dans le même esprit, les modules se terminent par des quiz ou des jeux éducatifs. Le patient est ainsi en mesure de vérifier qu'il a bien compris ce qu'il vient de lire. Des cartes de médicaments sont aussi mises à disposition.

La partie réservée aux professionnels de santé « **SITO Equipe** » permet à ces derniers d'accéder à ce que chaque patient a lu, ainsi que ses réponses aux quiz grâce à une fonction de traçabilité du processus d'apprentissage. Il est ainsi possible de savoir ce qu'il n'a pas compris et de revenir sur ces points avec lui. Les professionnels de santé ont également la possibilité d'adapter le contenu du logiciel en fonction des pratiques et des habitudes du service. En effet, il offre la possibilité de créer de nouveaux quiz, questionnaires et de faire des modifications du contenu des textes (74) (75).

225 patients transplantés rénaux ont été inclus dans une étude observationnelle française pour évaluer l'observance au traitement des patients transplantés rénaux et l'utilisation de ce logiciel SITO et 198 patients ont été suivis à 3 mois. L'âge moyen des patients à la greffe était de 49.5 ± 13.1 ans avec un sexe ratio (M/F) de 156/69. L'observance a été mesurée à l'aide du questionnaire MAQ. Il s'agissait d'une première transplantation pour 81,5 % des patients. 72,9 % des patients recevaient du tacrolimus, 23,6 % de la ciclosporine et 93,3 % du mycophénolate mofétil. Dans les dix premiers jours de la greffe, 93,1 % des patients ont abordé au moins un module du logiciel SITO. Sur cette période, 44,5 % des patients ont consulté tous les modules, 47 % ont consulté les deux modules « relatifs au traitement », 37 % le module « complications » et 22,4 % le module « retour domicile ». 94 % des patients ont déclaré être satisfaits par le logiciel SITO et 95 % l'ont considéré comme un support éducatif d'information permettant d'être largement informé. Au bout de 3 mois, 19,6 % des patients étaient non observants (76) (75).

Les données préliminaires de cette étude ont démontré que le logiciel SITO avait été abordé juste après la greffe par plus de 90 % des patients avec un taux de satisfaction excellent. La consultation complète de ce logiciel était associée à une bonne observance précoce. Cette étude montre qu'il y a un réel intérêt à éduquer les patients transplantés pour les rendre plus observants.

Éducation thérapeutique et entretien pharmaceutique sont deux techniques d'apprentissage différentes. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. Nous allons présenter ces deux techniques.

B. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT

En terme de méthode, l'éducation thérapeutique stricto sensu doit être distinguée de la simple diffusion d'information ou de l'accompagnement du malade, défini comme un processus externe veillant à soutenir le patient et son entourage, y compris dans le cas d'un accompagnement pour une bonne observance des traitements.

La gestion d'un traitement chronique relève d'un certain nombre d'**habiletés**, tant **techniques** (gestes, manipulations…) que **cognitives** (rapports, règle de trois, gestion du temps, mémorisation, analyse et adaptation…) et **psychoaffectives** (communication, sollicitation d'aide, expression et explication, négociation, refus…). Il s'agit d'aider le patient à **développer de réelles compétences afin de lui permettre de vivre au quotidien**, sachant qu'il devra en permanence s'adapter, changer et qu'une prescription ne peut en aucun cas tenir compte des aléas rencontrés.

Bien qu'il soit plus rapide et facile de montrer un geste, une technique, il est plus efficace de rechercher une réelle intégration de la compétence. Il est préférable de **laisser le patient découvrir tranquillement le dispositif et le laisser agir**, dans un premier temps, spontanément. Cette notion de découverte est trop souvent absente de la logique d'éducation des soignants. De plus, il est rare mais néanmoins indispensable que les soignants **réévaluent la manipulation des techniques** alors que le patient gère son traitement depuis des années.

1. Critères de qualité

Quels que soient le lieu de réalisation de l'ETP et les professionnels impliqués, les modalités de mise en œuvre d'un programme d'ETP exigent le même niveau de qualité. Au minimum, les **critères proposés par l'OMS-Europe**, complétés par des critères similaires issus de démarches structurées d'ETP, doivent être respectés. Une liste de critères de qualité, non exhaustive, est proposée ci-dessous :

- être centrée sur le patient, il y adhère librement ;
- être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel), et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives ;
- faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- être un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;
- être réalisée par des soignants formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, ainsi qu'au travail en équipe et à la coordination des actions ;
- s'appuyer sur une évaluation des besoins subjectifs et objectifs, de l'environnement du patient (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient;
- s'adapter au profil éducatif et culturel du patient, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage ;
- être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs :
    - Utilisation de techniques de communication centrées sur le patient ;
    - Séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les processus actifs d'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant) avec des techniques pédagogiques variées ;
    - Accessibilité à une variété de publics, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie ;
- être multi-professionnelle et interdisciplinaire, intégrer le travail en réseau ;
- inclure une évaluation individuelle de l'ETP et du déroulement du programme (77).

2. Trois modalités distinctes d'ETP selon les besoins du patient :

- **L'ETP initiale** : correspond à l'annonce du diagnostic de l'affection ou à une période déterminée de l'affection du patient et nécessite un engagement de la part des professionnels de santé, du patient ainsi que de ses proches. La séance d'évaluation personnelle permet de déterminer les apports de l'ETP ;

- Pour les cas où les objectifs éducatifs sont pleinement satisfaits, une offre d'**ETP de suivi régulier** (renforcement) est envisagée. Elle a pour objectif d'ancrer durablement au travers de formation continue les compétences du patient ;

- A l'inverse, si les objectifs ne sont pas complètement remplis, une offre d'**ETP de suivi approfondi** (reprise) peut-être proposée. Elle s'impose avec le consentement du patient quand des difficultés dans l'acquisition pédagogique des compétences d'auto-soins surviennent (78).

3. Les étapes d'une démarche d'ETP

- **Poser un diagnostic éducatif**. L'objectif est d'évaluer les connaissances initiales du patient, d'appréhender ses représentations de sa maladie et de son traitement, de connaître l'environnement social et culturel du patient. Il est élaboré au cours d'une ou plusieurs séances individuelles, par un ou plusieurs professionnels, formés spécifiquement à l'ETP ;

- **Définir un programme personnalisé avec des objectifs précis :** à l'issue du diagnostic, le(s) professionnel(s) évoque(nt) avec le patient, sur la base d'un référentiel spécifique à chaque pathologie, les objectifs concernant les compétences à acquérir, puis déterminent la stratégie de mise en œuvre de la démarche d'éducation ;
- **Mise en œuvre des séances collectives et/ou individuelles d'ETP** : selon les besoins des patients, les contraintes organisationnelles, dans un cadre pédagogique et didactique prédéfini ;

- **Evaluer les compétences acquises et le programme : L'évaluation individuelle** de l'éducation thérapeutique du patient, de son apprentissage, doit être proposée au minimum à la fin de chaque cycle d'éducation thérapeutique. Cette évaluation doit permettre, pour chaque patient, d'apprécier le degré d'atteinte des objectifs fixés initialement, ainsi que la nécessité de conclure, poursuivre, compléter ou réorienter la démarche d'éducation thérapeutique. Il est à noter que l'évaluation du programme d'ETP lui-même est un des critères de qualité de ce processus.

4. Compétences du patient

Au terme du programme d'ETP, un patient doit acquérir plusieurs compétences :

- Pouvoir exprimer ses besoins, ses valeurs, ses projets, ses attentes et ses émotions, informer son entourage ;
- Comprendre (son corps, sa maladie) et pouvoir expliquer les principes de son traitement, les répercussions socio familiales et un peu sa physiopathologie ;
- Repérer les signes d'alerte lors d'une infection, des symptômes précoces d'un rejet, analyser une situation à risque, des résultats d'examen. Mesurer sa pression artérielle, sa glycémie…
- Connaitre et appliquer la conduite à tenir face à une crise et décider dans l'urgence ;
- Ajuster son traitement (adaptation des doses d'insuline), réaliser un équilibre diététique journalier, prévenir les accidents (sport risqués), aménager un environnement et un mode de vie favorable à sa santé (sport, tabac, alcool, gestion du stress…) ;
- Pratiquer les techniques et les gestes (remarquer un œdème, auto examen de ses pieds, prise de pouls, injection d'insuline, autocontrôle glycémique …) ;
- Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse…), réajuster sa diététique, intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie et de son traitement ;
- Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile. Faire valoir des droits (école, travail, assurances…) Participer à la vie des associations de patients (79).

De grands changements se sont opérés depuis plusieurs années dans les **associations de patients**. On observe un nombre croissant d'associations dirigées par les patients eux-mêmes, en plus des professionnels de santé, et qui s'investissent dans l'ETP. Les associations organisent des programmes de diffusion de documents, créent des centres d'appel, soutiennent les patients sur le plan psychologique, juridique.

Il est recommandé pour l'autorisation des programmes d'ETP qu'une association de patients ou qu'un représentant des patients ait participé à l'élaboration du programme.

Le processus par lequel le patient s'approprie son problème de santé est nommé « **l'empowerment** » selon Isabelle Aujoulat. Il ne s'agit pas seulement du fait que le patient gère son traitement et participe aux décisions sur la santé, il s'agit aussi d'une transformation personnelle, identitaire, au terme de laquelle le sentiment de sécurité, l'acceptation de son image, le sens du contrôle, les exigences de la maladie sont intégrés dans une réconciliation de soi. **L'ETP contribue évidemment à cette transformation** (autogestion, responsabilités, auto-détermination). Cela est possible si les soignants **acceptent de transférer une part importante de leur savoir et favorisent chez le patient des compétences**. La mise en œuvre d'une compétence engendre en permanence des difficultés (risque de jugement, degré de certitude de la part du patient, confrontation à l'erreur) qui nécessitent la possibilité d'un recours médical non culpabilisant (80).

5. ETP et équipe d'éducateurs

L'éducation d'un patient nécessite une « **équipe d'éducateurs** » comme le rappelle la loi HPST (Hôpital, patients, santé, territoires), mais ils n'ont pas besoin d'être tous présents au même moment. L'ETP peut se réaliser dans un colloque singulier, au cabinet d'un praticien, à l'officine, ou même au domicile du patient. Toutefois, la réalité fait de l'hôpital un lieu de passage obligé des maladies aigües et chroniques sévères et par conséquent, un lieu d'éducation. Il regroupe infrastructures, compétences et salariés qui peuvent dédier une partie de leur temps à l'éducation thérapeutique. Mais il ne peut pas être le seul lieu d'éducation car l'ETP, c'est aussi de la **formation continue**. L'isolement ne semble pas propice au développement de l'ETP. Les réponses se trouvent probablement dans la création de pôles de santé et le déploiement de plateformes, intégrant de préférence un relais pharmacien dans un champ d'action financé. **L'ensemble des personnels de santé peut concourir à réaliser le suivi du patient : le médecin généraliste à son cabinet, l'infirmière libérale chez le patient et le pharmacien dans son officine**. **Ceci assure un maillage territorial efficient**. Il reste à déterminer quel est le rôle de chacun et quelles sont les tâches communes. Chaque membre de l'équipe d'éducateur a une spécificité dont l'apport enrichit l'éducation thérapeutique.

Il est nécessaire d'instaurer des **réunions d'équipe**, pour effectuer la synthèse du diagnostic éducatif, le bilan d'évaluation de chaque patient et les réajustements du programme d'éducation. Toutes les informations doivent être dans le dossier d'éducation du patient et il doit être consultable par chaque membre de l'équipe d'ETP (comme un cahier de liaison).

La rupture brutale que représente la sortie du service hospitalier devrait laisser place à un accompagnement progressif du patient. Il semble que le retour à domicile constitue un événement important dans l'application par le patient de ce qui lui a été enseigné. Au début, ils sont sans doute plus réceptifs à des conseils prodigués à leur domicile car ils sont dans leur environnement familier.

L'ETP pose aux professionnels de santé le problème **d'apprendre à exercer un autre métier, celui de soignant-éducateur**. Certes, les praticiens universitaires sont des enseignants et la plupart des professionnels travaillant dans des institutions de santé ont un rôle d'encadrement et de formation de l'équipe. Cependant, c'est une chose d'enseigner à un pair ou à un étudiant et c'en est une autre d'éduquer une personne dont les valeurs, les représentations, les connaissances peuvent être très éloignées de celles du professionnel de santé (81).

L'ETP ne peut passer outre le monopole de prescription des médecins et de dispensation des médicaments par le pharmacien. La spécificité de ces monopoles implique que l'apprentissage de la gestion du traitement par le patient ainsi que son ajustement ne soient pas laissés à la discrétion de tous les intervenants du dispositif d'ETP.

C. LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMMUNICATIONS

En terme de santé publique, le pharmacien se trouve de plus en plus en **situation d'information, de rencontre, de prévention et de dépistage.** Participant aux campagnes ciblées de sensibilisation et de prévention (asthme, diabète…), le pharmacien d'officine représente une interface entre les patients, les institutions sociales, les autres professionnels de santé. Il doit alors **développer des compétences en termes de communication** pour sensibiliser, accueillir, écouter, orienter, rassurer et encourager au dépistage…

Nous avons vu précédemment que les patients souhaitent être informés grâce à des supports papiers, par l'intermédiaire d'entretiens face à face et par des entretiens téléphoniques. Nous allons développer les points forts et les points faibles de ces différents modes de communication.

1. La communication écrite

Dans toute communauté humaine, la langue écrite si ancienne soit-elle, a toujours été précédée par la langue parlée. En effet, un enfant apprend d'abord à parler sa langue maternelle puis à l'écrire. Dans l'écriture, les traits paralinguistiques du langage parlé (comme l'accentuation, le rythme et l'intonation) sont représentés sommairement et incomplètement par la ponctuation. Les textes écrits peuvent être composés, médités et revus avant d'en transmettre une partie quelconque. Ils sont durables. **Le médecin écrit l'ordonnance, établit le dossier clinique, le pharmacien écrit sur les boites des médicaments des patients la posologie et éventuellement quelques conseils en plus de les avoir énoncé à l'oral**. Il est normal de se répéter, la redondance même si elle est parfois fastidieuse, facilite la transmission du message.

Il faut laisser une trace écrite en plus de notre communication orale car toutes les informations viennent d'un coup et il ne faudrait pas oublier l'essentiel. Un médicament pris au mauvais moment, c'est une perte d'efficacité mais aussi éventuellement des effets indésirables (digestifs par exemple) qui auraient pu être évités s'ils avaient été pris pendant le repas. Il faut **être attentif à son écriture** car c'est un mode de communication, l'émetteur transmet un message à un destinataire. **Le professionnel de santé qui écrit de manière illisible transmet un message qui sera reçu de manière déformée voire pas du tout**. **Ecrire avec une écriture illisible équivaut à parler de manière incompréhensible**. A notre époque, les ordinateurs peuvent être une solution aux personnes ayant une écriture illisible mais il faut faire très attention aux erreurs de frappe qui sont plus fréquentes.

2. La communication face à face

Dans la communication face à face, les mouvements de la tête et les changements de direction du regard indiquent le moment où l'interlocuteur est sur le point de finir son énoncé et va laisser la parole, ou bien lorsque l'auditeur désire intervenir dans le discours de l'émetteur. **La communication non verbale** a un rôle central dans le comportement social de l'homme, **elle transmet des messages inconsciemment**. Elle s'exprime par l'expression du visage, la direction du regard, la posture et par la gestuelle. Comme l'observe Greene, si ce qui est dit verbalement (par exemple « tout va très bien ») se trouve en opposition avec les indications données par le comportement non verbal (visage sombre, gestes nerveux), nous avons normalement tendance à croire celui-ci. Il faut noter que **celui qui écoute regarde environ deux fois plus que celui qui parle**, ses regards durent plus longtemps et les périodes de détachement du regard sont plus brèves. Argyle a étudié l'expérience de celui qui est regardé. Être regardé pendant de brèves périodes est une expérience agréable et gratifiante, mais être regardé longuement peut provoquer un sentiment de malaise et d'anxiété (82).

Il peut arriver que le professionnel de santé présuppose chez le patient, des connaissances que celui-ci n'a pas et dont l'absence rend le message incompréhensible. Ces **présuppositions non formulées** parce que l'émetteur ne juge pas nécessaire de les rendre explicites sont **une source commune de malentendus**. Quand on s'adresse au patient, il faut s'assurer que **l'intensité de notre voix est suffisante** pour qu'il entende, s'assurer qu'il n'a pas de troubles visuels. Il faut aussi s'assurer qu'il n'est pas dans un état de forte tension émotionnelle (anxiété, dépression, peur) ce qui empêcherait le patient de recevoir clairement le message qu'on veut faire passer.

Des obstacles peuvent apparaître lors de la transmission de notre message oral à un patient. Il faut attendre **le feed-back** (qui peut être une réponse verbale ou muette comme lors d'un acquiescement) pour être sûr que le message a bien été compris. Il peut arriver que le feed-back verbal exprime la compréhension tandis que le feed-back non verbal (expression de perplexité par exemple) exprime le contraire. **La répétition détecte les erreurs**. Le fait est que de nombreux patients sont gênés d'avouer qu'ils n'ont pas compris, ou bien ils hésitent à interrompre l'émetteur en particulier lorsque celui-ci a un statut pour ainsi dire supérieur (83).

3. La communication téléphonique

La communication téléphonique est le type de communication interpersonnelle le plus fréquent après la communication verbale face à face. Le téléphone **offre les avantages de pouvoir parler à distance et de pouvoir prendre rapidement contact avec de nombreuses personnes éloignées.** Mais le **désavantage majeur est le fait que les deux interlocuteurs ne se voient pas**, la communication est limitée au seul discours verbal dont l'auditeur perçoit également les caractéristiques prosodiques. Il faut que notre discours soit prononcé nettement et faire l'effort de mieux articuler. Il y a une **invisibilité des signaux mimiques et gestuels** qui représentent un support pour la communication verbale en établissant l'alternance de la conversation et en fournissant les signaux de feed-back (par exemple « vous avez raison » ou « certainement » ou « c'est tout à fait cela ») et les signaux d'attention. Il y a donc une mauvaise synchronisation du discours et les deux interlocuteurs parlent parfois en même temps si bien qu'aucun des deux ne comprend ce que l'autre dit. En l'absence du feed-back, l'être parlant ne sait jamais si son discours a été reçu, si ses affirmations ont été partagées et même, si son interlocuteur est encore à l'écoute. **Les malentendus sont fréquents dans la communication téléphonique** (83).

D. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

1. Le pharmacien d'officine, véritable accompagnant des patients

Le pharmacien détient, contrôle et dispense les médicaments. Il incarne symboliquement le médicament, objet du mieux-être espéré et néanmoins objet dangereux. Détenteur de connaissances sur le médicament, le pharmacien en connaît les indications, les effets secondaires et les modalités d'utilisation. En exerçant concrètement ses compétences, il est reconnu comme un **conseiller de référence pour l'usage des médicaments**, établissant une passerelle entre des savoirs et leurs applications dans les gestes et les comportements au quotidien. Tout à la fois **premier référent de santé** consulté et confident neutre et bienveillant, le pharmacien représente proximité, présence, permanence et disponibilité (84). Bien souvent, le pharmacien intervient après le diagnostic. Il occupe une position d'accueil et de médiateur entre le passé et l'avenir, **entre le médecin et la mise en application des traitements**. Le pharmacien **soutient et accompagne les patients**. Le patient peut être sensible à un court entretien où il pourra reformuler sa compréhension des choses et poser toutes les questions importantes. **Le pharmacien explique, clarifie et informe sur la pathologie et les traitements.** Il se place comme un résonateur des autres professionnels de soins gravitant autour du patient, afin de **renforcer ou rectifier les données comprises à propos de la maladie, des traitements, de leur efficacité et de leurs effets secondaires.** Le pharmacien d'officine représente aussi un des éléments de **soutien social** du patient, lors de situations de perte d'efficacité des thérapeutiques, de rechutes, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées. Dans ce **rôle d'écoute, de vigilance active et de prévention de la iatrogénie**, le pharmacien est particulièrement qualifié pour **repérer les informations pouvant perturber le patient** (voisins, médias) dans son comportement d'observance (85) .

Le pharmacien d'officine a toute sa place dans l'ETP. Il a une mission légale à remplir et la loi HPST nous inscrit directement dans le développement de l'ETP dans le parcours du patient. De nombreux patients ont déjà dit qu'ils n'iront pas à l'hôpital faire de l'éducation thérapeutique puisque pour eux « l'hôpital, c'est quand on est malade ». Attention toutefois à **ne pas confondre entretien d'accompagnement et éducation thérapeutique**, qui sont deux différents niveaux d'intervention et d'implication.

Comme je l'ai mentionné précédemment, l'ETP se pratique en coordination avec d'autres professionnels de santé et nécessite une formation validante de 40 heures pour pouvoir s'impliquer dans les programmes autorisés par l'ARS. Il faut acquérir des réflexes différents de ceux de la pratique du comptoir. L'ETP est un service parmi d'autres, autorisé et protocolisé de façon bien distincte de l'entretien et de l'accompagnement. Tous les

pharmaciens ne seront cependant pas amenés à pratiquer de l'éducation thérapeutique, pour des raisons de conviction ou de praticité. Notre proximité est un véritable atout pour le patient. Il passe de moins en moins de temps à l'hôpital et l'accompagnement hors de ses murs est le meilleur moyen de prendre en compte les aspects sociaux, professionnels et sentimentaux d'un malade qui aspire à vivre la vie la plus normale possible. Le pharmacien peut inciter le patient à s'ouvrir et à échanger (86).

Une complémentarité éducation individuelle / éducation en groupe doit pouvoir être envisagée. Il est plus facile à l'officine (en ville) de s'entretenir avec un patient à la fois, et à l'inverse à l'hôpital, on peut envisager plus facilement des séances en groupe vu la superficie des salles qui s'y trouvent et le nombre de professionnels de santé présents. Les ateliers collectifs sont propices aux partages d'expériences et à la transmission des savoirs. Ils permettent également de rompre le sentiment d'isolement, et de passer des moments conviviaux avec d'autres personnes qui vivent la même maladie. Cependant, il est indispensable de réunir des patients qui ont les mêmes objectifs éducatifs afin d'optimiser l'intérêt pédagogique de ces ateliers collectifs.

2. Modalités pratiques pour la réalisation d'entretiens à l'officine

Pour mener des entretiens pharmaceutiques, le mieux est de **dédier des tranches horaires fixes uniquement pour les entretiens**. Dans ce cas, toute l'équipe officinale peut gérer la prise de rendez-vous. Chaque employé de l'officine sait qu'il peut prendre rendez-vous à telle heure tel jour sans forcément consulter les pharmaciens qui mèneront l'entretien. L'idée d'un agenda mis à disposition, consultable par tous à tout moment est envisageable.

Les entretiens doivent se dérouler dans **une pièce isolée**, surtout le premier, ou à défaut un endroit séparé au moins par un paravent pour que le malade ait un isolement visuel et qu'il n'ait pas la sensation désagréable de « dire au public » des idées et faits intimes et personnels qui appartiennent au secret professionnel.

Il faut aussi évoquer **la distance** à laquelle nous devons nous mettre par rapport au patient pour lui parler. Une distance d'1m, voire d'1m50 appelée « **distance personnelle** » est suffisamment courte pour indiquer notre proximité, notre disposition pour l'entretien et assurer une aisance d'écoute. Cette « distance personnelle » permet une observation réciproque du comportement non verbal et surtout de la mimique faciale. Par contre la « **distance sociale** » d'au moins 3 mètres est utilisée lorsque nous devons transmettre la même information à un groupe de patients dans une salle. **La posture** « immédiate » caractérisée par l'inclinaison en avant, la proximité, l'orientation directe et un contact visuel fréquent est en revanche beaucoup plus positive vis-à-vis du malade car elle indique l'intérêt et l'attention.

Deux aspects du temps sont à considérer en ce qui concerne l'entretien avec un patient, l'attente du patient avant l'entretien et la durée de l'entretien avec lui. L'attente suscite chez le malade un si grand nombre de sentiments négatifs qu'au moment où il prend contact avec le professionnel de santé, il se trouve déjà dans une disposition très peu favorable à un entretien constructif. La durée de l'entretien dépend des personnalités du professionnel de santé et du patient, ainsi que des objectifs à atteindre et de la nature de la pathologie du patient. Il ne faut jamais regarder la montre durant un entretien, préférez plutôt **une horloge au mur ou une montre à côté de soi pour pouvoir vérifier le temps écoulé à son insu**.

On ne peut pas avoir de la sympathie pour tous nos patients et l'empathie poussée au-delà de certaines limites finit par inhiber le professionnel de santé voire déséquilibrer son jugement clinique. C'est une des raisons pour laquelle on ne peut pas s'occuper personnellement des membres de sa famille. L'expression « neutralité affective » ne signifie pas détachement, désengagement ou désintérêt mais au **contraire la compréhension des besoins du patient et le désir de le satisfaire avec compétence sans se laisser entraîner vers des émotions** fortes. Dans l'entretien avec un patient, le pharmacien qui possède un sens de l'humour peut l'utiliser comme élément de libération de l'angoisse, de la peur et il peut rendre l'atmosphère plus agréable.

Dès l'accueil du patient, il faut faire attention à notre comportement. L'équilibre entre la rigueur et la tolérance permet d'éviter des comportements extrêmes comme, par exemple, la distance froide, proche de l'indifférence ou au contraire une attention trop protectrice qui nuisent l'une et l'autre à l'apprentissage. **Le professionnel de santé doit trouver cette « distance pédagogique » qui aide l'autre et le rend autonome**. Il faut être convaincu que chaque individu peut progresser en fonction de ses possibilités, il faut motiver le patient en soulignant sa capacité à réussir ou en relativisant son échec (81).

C'est au professionnel de santé de rompre en premier le silence lors d'un entretien. Il faut **éviter de poser au malade plusieurs questions simultanées**. Il est important de ne pas utiliser un langage scientifique incompréhensible pour la majeure partie des patients mais il ne faut pas non plus utiliser un langage trop « simple » car le pharmacien se décrédibilise. Quand on interroge le patient, il faut toujours penser à poser des **questions ouvertes** et bannir au maximum les questions fermées qui ne facilitent pas le dialogue et peuvent faire oublier au patient certains détails qui ont leur importance. L'écoute peut nous permettre de découvrir les contradictions fréquentes entre le comportement verbal et non verbal du malade et donc de découvrir ce que le patient ne dit pas. Comme le dit le Pr Iandolo dans son livre, « aussi longtemps que nous parlons au patient, nous n'apprenons rien. **Nous apprenons uniquement en sachant écouter »**.

Le professionnel de santé qui s'adresse au patient doit constamment se montrer sous son meilleur jour car il ne peut pas aider les autres s'il a l'air épuisé, énervé ou découragé. Il doit apprendre à remplir son devoir en créant un environnement de sérénité. Les mots « tracas, soucis, ennuis, difficultés » doivent disparaître de son vocabulaire. Une attitude encourageante et un entretien paisible avec le patient est l'élixir imparable que devrait toujours avoir le pharmacien sur soi. La perception de la personnalité du malade est indispensable pour l'efficacité d'une interaction avec lui. On a tendance à oublier que **les malades nous observent autant que nous les observons voire même plus**. Ils vont interpréter ce qu'ils ont vu d'où la nécessité d'être clair à tout point tout au long de notre entretien avec le patient (83).

Il est plus difficile de mettre fin à l'entretien que de le commencer. Au cours de la dernière partie de l'entretien, **il est bon de résumer au malade ce qui vient d'être dit**, les décisions prises ensemble… Il peut être utile de prononcer certaines phrases comme « **lors de notre prochain entretien nous approfondirons davantage certains points que nous avons tout juste survolé** ». Cela fait comprendre au malade que l'entretien tire à sa fin et rend la séparation moins brutale et moins imprévue (83).

La mise en œuvre de cette consultation suppose une formation initiale ou continue du pharmacien qui intègre des **connaissances en psychologie, sciences cognitives et communication en santé**. Elle fait actuellement défaut tant dans la formation initiale que dans la formation continue. Elle **devrait être complétée par une mise en pratique et un entraînement au cours des stages hospitaliers et officinaux**.

Plus que l'espace de temps consacré à informer le patient, c'est **le moment auquel l'information est donnée et la manière dont elle est transmise qui ont de l'importance**. **L'utilisation de différents outils et documents est intéressante pour objectiver le dialogue du pharmacien et améliorer la compréhension et la mémorisation de tous les points par le patient** (notices, brochures d'informations, jeu de cartes). Comme le dit Fletcher, « parfois même quand les informations ont été claires et exhaustives, certains malades les oublient aussitôt après. Cela est dû principalement à l'anxiété profonde et inexprimée qui inhibe l'écoute et la mémoire » (87).

Pour qu'un patient accorde sa confiance à un professionnel de santé, il a été rapporté que le **patient était très attentif aux connaissances scientifiques et à la compétence du soignant**. Il y a aussi la compétence interpersonnelle qui entre en jeu, elle repose sur des aspects humains des soins que le professionnel de santé donne au patient. On peut citer l'expression d'un intérêt pour l'expérience personnelle de la maladie du patient, la prise en compte de ses préoccupations, l'expression d'empathie, de respect et d'honnêteté, une communication d'informations claires et précises, l'établissement d'un partenariat et aussi le partage des décisions. Sans cette confiance, la capacité du patient à se soigner sera diminuée ainsi que l'adhésion au traitement médicamenteux (88).

3. Quelles sont les informations à donner ?

Lors des entretiens individuels, je pense que la méthode à utiliser est celle des **entretiens semi-directifs individuels**, qui combinent d'un côté l'attitude non-directive du professionnel de santé pour favoriser l'exploration de la pensée du patient dans un climat de confiance et de l'autre côté un projet directif pour obtenir des informations sur des points définis à l'avance. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet au patient de développer et d'orienter ses propres propos. Ces entretiens permettent de centrer le discours des personnes interrogées sur un certain nombre de thèmes qui seraient identifiés dans un « guide d'entretien pharmaceutique », préparé à l'avance par le pharmacien menant l'entretien. Dedans seraient répertoriés les thèmes à aborder pour que l'on n'en oublie pas mais ce n'est pas forcément à suivre à la lettre.

Je pense qu'il faudrait proposer cinq entretiens en tout, à raison de trois entretiens au cours de la première année post-greffe puis deux autres l'année suivante si le patient le désire. Ensuite un entretien de suivi peut être proposé chaque année. La durée de l'entretien est estimée à environ 20 minutes. Bien sûr, Le nombre de séances pourra varier en fonction des connaissances et des compétences du patient. Un questionnaire rapide pour cibler le niveau de connaissance du patient transplanté peut lui être proposé avant de commencer l'entretien pharmaceutique.

Voici des éléments pour les questions :

- Noms, posologies et rôles de vos médicaments.
- Trouvez-vous que votre traitement anti-rejet est facile à prendre ?
- Trouvez vous que les consignes pour prendre votre traitement anti-rejet sont contraignantes ?
- Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement anti-rejet ?
- Avez-vous mis en place des techniques pour éviter d'oublier de prendre vos médicaments ?
- En cas d'imprévu, vous arrive-t-il de sauter une prise de votre traitement anti-rejet ?
- Pouvez-vous formuler les avantages et inconvénients de la prise régulière de vos médicaments ?
- Vous êtes vous habitué à votre traitement anti-rejet ?
- Suivez-vous les consignes hygiéno-diététiques qui vous ont été données ? (pas de pamplemousse ou de millepertuis, régime hyposodique, hypolipidique…)

Si le pharmacien le souhaite, il peut lui proposer le quiz que j'ai réalisé (Annexe 11) pour évaluer ses connaissances générales sur les médicaments anti-rejet et sur les situations de la vie courante.

4. Contenu du premier entretien de suivi pharmaceutique

a. Présentation de l'entretien et du (des) participants

- Présentation du (des) pharmacien(s)
- Accord sur la présence éventuelle de préparateurs ou d'étudiants
- Objectifs fixés avec le patient
- Déroulement et durée de l'entretien
- Expliquer qu'il y aura plusieurs entretiens de suivi pharmaceutiques mais que le patient est libre d'arrêter à tout moment

b. Questions à poser aux patients

- Age
- Nature et date de la (les) greffe(s)
- Lieu de résidence
- Profession

Ces données seront à inscrire par le pharmacien sur la fiche de suivi du patient qui sera reprise lors de chaque entretien. Il pourra notamment y noter toute modification du traitement médicamenteux.

- Noms, posologies et rôles de ses médicaments
- A-t-il déjà oublié de prendre ses médicaments ?
- Lui arrive-t-il de sauter une prise de son traitement en cas d'imprévu ? (si ces trois questions n'ont pas été posées dans le questionnaire pré-entretien)

c. Informations que le pharmacien doit donner aux patients

- Créer une pyramide du médicament : des plus importants aux moins importants
- Noms des médicaments immunosuppresseurs
- Notifier qu'il existe différents dosages et qu'ils pourront changer de dosage au cours de leur traitement suivant la prescription des médecins (notamment pour les corticoïdes)
- Horaires de prise (conseiller d'associer des moyens mnémotechniques aux prises)
- Que faire en cas d'oubli
- Avertir tout professionnel de santé qu'il prend un traitement anti-rejet
- Avertir sur l'automédication qui est à proscrire
- Activation de son DP si ce n'est pas déjà fait
- Règles hygiéno-diététiques

- Evoquer son entourage

d. Donnez des documents écrits aux patients

- Plan de prise et expliquer qu'il pourra changer au cours du temps et des prescriptions
- Fiches récapitulatives au choix sur le mode d'action des médicaments immunosuppresseurs, les horaires et modalités de prises, les aliments et médicaments à proscrire (principalement les médicaments en libre accès), les situations de la vie courante (vaccins, fièvre, voyages…), la gestion des effets indésirables…

Il est important de noter que les patients qui se verront remettre un document écrit n'auront pas tous le même âge ni le même niveau de compréhension. On doit faire attention à **utiliser une police de taille suffisante** pour que ce soit lisible par tous ainsi qu'une couleur de police adéquate.

Le pharmacien et le patient peuvent convenir ensemble d'une date pour un entretien ultérieur.

e. Synthèse globale faite par le pharmacien

Le pharmacien doit demander au patient si tout est clair et ne pas hésiter à répéter s'il le demande. Il peut lui proposer un pilulier pour faciliter la prise de ses médicaments.

Cette synthèse a pour but de mentionner les progrès réalisés par le patient pour qu'aux entretiens suivants, le pharmacien puisse se focaliser sur d'autres points. Il peut aussi y noter les points non acquis à revoir la prochaine fois. Une lettre d'information peut être envoyée au médecin généraliste ou au centre greffeur. Elle doit présenter le principe de l'entretien et résumer les points abordés, les difficultés du patient. Il ne faut pas oublier de préciser les coordonnées du ou des pharmaciens qui ont mené l'entretien à contacter.

5. Contenu des entretiens pharmaceutiques suivants

Le pharmacien envisagera ses questions en fonctions des connaissances acquises précédemment par le patient.

a. Présentation de l'entretien et du (des) participants

- Présentation du (des) pharmacien(s)
- Accord sur la présence éventuelle de préparateurs ou d'étudiants
- Objectifs fixés avec le patient
- Déroulement et durée de l'entretien

b. Questions à poser aux patients

- Noms, posologies, moments de prise et rôles de ses médicaments immunosuppresseurs
- Importance de son traitement (a-t-il déjà eu envie d'arrêter son traitement ?)
- Que faire en cas d'oubli
- Noms des autres médicaments, posologies et leurs fonctions
- Mesures hygiéno-diététiques (activité physique, tabac, alcool, sel, graisses, sucre…)
- Aborder la notion de suivi par le dentiste, le dermatologue, les prises de sang etc…
- Notion d'auto-surveillance (tension artérielle, poids, fièvre, glycémie …)
- Aborder le suivi biologique (apprendre à lire certaines données d'une prise de sang)
- Demander s'il ressent des effets indésirables qui le gênent. Evoquer les effets indésirables cutanés et infectieux et les moyens de prévention.
- Faire une ou plusieurs mise en situation (exemple : c'est un samedi d'hiver, vous avez le nez qui coule et mal à la tête, que faites vous ?)

Le pharmacien d'officine peut s'aider du jeu de carte créé pour mener son entretien.

c. Synthèse de l'entretien

- Demander au patient si tout est clair et ne pas hésiter à répéter s'il le demande.
- Demander si les points abordés lors de la consultation étaient en accord avec ses attentes.
- Courrier aux médecins (généralistes, centre greffeur…)

Ensuite, je pense que les consultations peuvent s'espacer mais que les suivantes doivent aborder les points ci-dessous :

- A-t-il des effets indésirables qui le gênent ?
- Evoquer le risque d'effet indésirable en particulier lors de la prise de corticoïdes à long terme et les mesures hygiéno-diététiques à respecter
- Evoquer les risques cutanés et infectieux
- Les points faibles qui ressortent du quiz sur ses connaissances
- Faire une mise en situation **(jeu de cartes)**

E. OUTILS CRÉÉS POUR LE BON DÉROULEMENT D'UN ENTRETIEN DE SUIVI PHARMACEUTIQUE

J'ai créé un jeu de cartes avec d'un côté une question ou une affirmation, et de l'autre côté des situations possibles. Ce jeu est destiné en partie aux pharmaciens d'officine pour qu'ils puissent **amener plus facilement leurs patients greffés à discuter d'une situation qu'il n'aurait sans doute pas abordée spontanément** ou hors contexte. **Le fait d'utiliser un jeu de carte rend l'entretien moins formel et plus convivial**.

Au dos de la carte (partie verte), il peut y avoir des bonnes et/ou des mauvaises réponses. Le patient peut choisir d'aborder la mise en situation (partie rouge) sans retourner la carte de suite ou alors il peut la retourner et choisir la ou les bonnes réponses. Le pharmacien adaptera le déroulement de l'entretien en fonction du patient qui se trouve en face de lui. Les patients m'ont fait part de leurs besoins de renseignements sur les situations de la vie courante, les aliments et médicaments à associer ou non à leur traitement anti-rejet et les mesures hygiéno-diététiques.

JEU DE CARTES

Quels sont les aliments salés que Pierre doit éviter de consommer ?

- Les plats cuisinés et les bouillons
- Le pain et/ou le fromage
- La charcuterie
- L'eau gazeuse et/ou plate
- Les soupes
- Les crustacés
- Les épices et/ou aromates (ail…)

Denis a de la fièvre (39°C de température) depuis hier soir, que doit-il faire ?

- Il peut prendre 500 mg à 1g de paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®…)
- Il doit aller consulter son médecin
- Il peut attendre deux jours avant de demander conseil à un professionnel de santé.

Michèle devra-t-elle arrêter de prendre ses médicaments anti-rejet dans 5 ans ?

- Oui, si elle ressent des effets indésirables gênants
- Oui, si elle se sent en forme
- Non, elle devra les prendre tant que dure le greffon

Pierre doit – il arrêter de boire du jus de raisin tant qu'il est greffé ?

- Il peut continuer à boire du jus de raisin
- Il doit arrêter de boire tous les jus de fruits qui existent
- Seul le jus de pamplemousse lui est interdit

Pierre est greffé du foie et part en vacances en Grèce :

- Il doit se protéger du soleil (chapeau à large bord, lunettes, vêtements longs, écran solaire total…)
- Il doit prendre avec lui suffisamment de médicaments, sa dernière ordonnance, sa carte qui indique qu'il est greffé, son auto-tensiomètre…
- S'il transpire beaucoup, il doit augmenter sa quantité de sel

Emmanuelle fait du jardinage chez elle :

- Elle doit se protéger du soleil (chapeau à large bord, lunettes, tshirt à manches longues, écran solaire total…)
- Elle doit être à jour dans ses vaccinations (tétanos)
- Elle ne doit pas manger de fruits ou légumes sans les avoir préalablement lavés et épluchés

Michèle prend de la ciclosporine (Néoral®) et souffre d'hirsutisme (hyperpilosité chez la femme) :

- Elle peut diminuer les doses
- Elle peut arrêter son médicament
- Elle peut en discuter avec son médecin pour changer de médicament
- Elle peut utiliser une crème qui ralentit la pousse des poils (Vaniqa®)

Pierre vient d'être greffé du foie et a diminué sa consommation de tabac à 10 cigarettes par jour :

- C'est encore trop, il doit totalement arrêter de fumer
- C'est déjà bien d'avoir diminué sa consommation
- Arrêter de fumer sera bénéfique pour sa santé

Michèle se demande si elle peut prendre l'avion car elle est greffée du rein depuis 2 ans ?

- Non, elle ne pourra plus jamais prendre l'avion
- Oui, si le trajet dure moins de 3h
- Elle doit être à jour dans ses vaccins

Anne a la diarrhée depuis ce matin mais pas de fièvre, que doit –elle faire ?

- Elle peut prendre de l'imodium® (lopéramide) ou du racécadotril
- Elle peut consulter un médecin
- Elle doit diminuer les doses de ses médicaments anti-rejet
- Elle doit manger du riz et carottes cuites, bien se laver les mains et boire de l'eau pour se réhydrater.

Denis prend chaque jour son médicament anti-rejet à 8H et à 20H. Il est midi et il s'aperçoit qu'il a oublié de le prendre :

- Il doit prendre son médicament dès qu'il s'aperçoit de l'oubli
- Il a 6H pour le reprendre
- Il ne faut pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Quel serait la **composition idéale** du **petit-déjeuner** de Michèle greffée du rein?

- Une boisson (thé, café,...) sans sucre
- Un bon verre de jus de pamplemousse frais
- Un produit laitier
- Du pain, des biscottes sans beurre ou des céréales
- Un croissant au beurre

Quel serait la **composition idéale** du **déjeuner** de Michèle greffée du rein?

- Une salade de crudités
- Des biscuits apéritifs salés
- Des sushis (poissons crus et salés)
- Un kebab
- Des légumes verts
- Une part de viande
- Un produit laitier
- Un fruit cru ou cuit (bien lavé)

Quel serait la **composition idéale** du **repas du soir** de Michèle greffée du rein?

- Une entrée de crudités
- Un potage
- Une part de poisson ou d'œuf
- Un tartare de bœuf
- Une portion de féculents et/ou de légumes verts
- Un fruit cru ou cuit (lavé + épluché)
- Du pain
- Une tisane (sans sucre)

Denis prend de la cortisone pour éviter le rejet de son greffon :

- Régime équilibré = 3 repas par jour, sans repas sauté et sans grignotage entre les repas...
- Sous corticothérapie, il faut avoir une alimentation riche en calcium (os), pauvre en sel (œdèmes, TA), en lipides (graisses) et en glucides (sucre rapide) et riche en protéines (sauf greffé rein).

Anne prend de la ciclosporine et a son rendez-vous de suivi chez un nouveau dentiste :

- Elle doit lui signaler qu'elle est sous traitement anti-rejet et le consulter 1 à 2 fois par an
- Elle doit avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable : se brosser les dents après chaque repas
- Attention aux infections (rinçage par du bicarbonate)

Marie a 52 ans et a été greffée l'année dernière du rein. Quels sports lui conseillez-vous ?

- Natation
- Course à pied
- Vélo (loisir)
- Marche
- Ski de fond
- Stretching
- Bowling
- Boxe

Emma est greffée du cœur depuis 10 ans, elle doit faire les rappels de ses vaccins :

- Vaccination contre la grippe chaque année
- Tous les 10 ans : tétanos, diphtérie, hépatite A et vaccin polio inactivé
- Tous les 20 ans : varicelle, rubéole, rougeole, oreillons

J'ai souhaité réaliser un support destiné à la fois aux pharmaciens d'officines mais aussi et surtout aux patients greffés d'organe(s) pour qu'ils puissent mieux comprendre dès le début l'intérêt de leurs traitements anti-rejet et le fait qu'ils doivent être assidus dans la prise de leurs médicaments. J'ai créé une fiche très simple à remettre aux patients greffés qui viennent à la pharmacie, surtout dans la période post-greffe où ils se posent encore bien des questions. Vous trouverez mes « fiches conseils » pour les patients greffés qui prennent du Cellcept®, Néoral®, Prograf® et/ou un corticoïde.

J'ai aussi créé des fiches sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter par les patients sous corticothérapie et les quantités de sel qu'on retrouve dans les aliments.

Pour aider les pharmaciens d'officine à expliquer les modalités de prise des médicaments anti-rejet, j'ai rédigé une fiche conseil.

Fiche conseil : Atelier médicament

Vous êtes greffé et prenez du Cellcept® (mycophénolate mofétil):

Gélule à 250 mg ou comprimé à 500 mg :



250 mg



500 mg



Ce médicament doit être pris à vie pour éviter le rejet de votre greffon.

Il se prend **deux fois par jour** (à 12 heures d'intervalle). Les gélules ou comprimés doivent être avalés intacts avec un grand verre d'eau.

Il peut se prendre **pendant ou en dehors des repas** mais une fois que vous avez choisi vos la manière de prendre votre médicament, il faut la respecter. Il est conseillé de mettre vos médicaments à un endroit qui vous fera penser à les prendre (avec votre brosse à dents, le maquillage, le rasage, dans la cuisine…) et d'utiliser une alarme (téléphone portable, montre...) ou tout autre moyen qui vous permettra de ne pas oublier de prendre vos médicaments.



<u>Que faire si, exceptionnellement, vous avez oublié de prendre votre Cellcept®?</u>
Si vous vous en rendez compte dans les 6 heures qui suivent l'heure de la prise habituelle, prenez les médicaments oubliés. Au delà de ce délai, ne prenez pas les médicaments oubliés. Il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante pour compenser l'oubli.

Si vous vomissez dans l'heure après la prise de votre médicament, vous pouvez le reprendre. En revanche, si vous vomissez plus d'une heure après l'ingestion, vous n'avez pas besoin de le reprendre. Contactez votre médecin en cas de vomissements répétés.



<u>Ce médicament peut entrainer chez certaines personnes :</u>

- des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements),
- une diminution des plaquettes, globules rouges et globules blancs (sang),
- des infections plus fréquentes.

Dans tous les cas, si des effets indésirables apparaissent et persistent, n'arrêtez pas votre médicament immunosuppresseur mais parlez-en avec votre médecin.



En cas d'apparition de fièvre (2 mesures supérieurs à 38,5°C), vous devez contacter rapidement votre médecin.

Évitez constamment tout contact avec des personnes malades dans votre entourage (grippe, maladie contagieuse...).



De nombreux médicaments peuvent interférer avec votre traitement immunosuppresseur. Ne prenez aucun médicament ou produit de phytothérapie, aromathérapie, médecine chinoise... sans demander l'avis à un professionnel de santé. Il ne faut jamais prendre de pamplemousse (jus et fruit) et de millepertuis.



Vous devez informer tout professionnel de santé que vous prenez ce médicament (médecin, pharmacien, dentiste, infirmier…).

Pensez à toujours avoir sur vous votre carte de greffé et votre dernière ordonnance. Laissez 24 heures de médicaments (doses de secours) dans votre sac, au bureau ou dans la boite à gants de votre voiture.





Vous êtes plus sensible au soleil qu'une personne non greffée donc protégez-vous (évitez l'exposition entre 11h et 16h, appliquez de la crème solaire 50+ toutes les 3 heures, portez un chapeau à larges bords, des lunettes de soleil, des vêtements longs…).

Fiche conseil : Atelier médicament

Vous êtes greffé et prenez du Prograf® (tacrolimus) :

Gélules dosées à 0.5 mg, 1 mg ou 5 mg :





Ce médicament doit être pris à vie pour éviter le rejet de votre greffon.

Il se prend **deux fois par jour** (à 12 heures d'intervalle). Les gélules peuvent être avalées intactes ou après ouverture, avec un grand verre d'eau.

Il doit être pris **à jeun** ou **au moins 1 heure avant ou 2heures après un repas** pour permettre une absorption optimale. Il est conseillé de mettre vos médicaments à un endroit qui vous fera penser à les prendre (avec votre brosse à dents, le maquillage, le rasage, dans la cuisine…) et d'utiliser une alarme (téléphone portable, montre…) ou tout autre moyen qui vous permettra de ne pas oublier de prendre vos médicaments.



<u>Que faire si, exceptionnellement, vous avez oublié de prendre votre Prograf® ?</u>
Si vous vous en rendez compte dans les 6 heures qui suivent l'heure de la prise habituelle, prenez les médicaments oubliés. Au delà de ce délai, ne prenez pas les médicaments oubliés. Il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante pour compenser l'oubli.

Si vous vomissez dans l'heure après la prise de votre médicament, vous pouvez le reprendre. En revanche, si vous vomissez plus d'une heure après l'ingestion, vous n'avez pas besoin de le reprendre. Contactez votre médecin en cas de vomissements répétés.



<u>Ce médicament peut entrainer chez certaines personnes :</u>

- des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements),
- des infections plus fréquentes.
- une hypertension artérielle et une insuffisance rénale
- une augmentation du taux de sucre dans le sang
- des tremblements, insomnies et/ou crampes

Dans tous les cas, si des effets indésirables apparaissent et persistent, n'arrêtez pas votre médicament immunosuppresseur mais parlez-en avec votre médecin.



En cas d'apparition de fièvre (2 mesures supérieurs à 38,5°C), vous devez contacter rapidement votre médecin.

Évitez constamment tout contact avec des personnes malades dans votre entourage (grippe, maladie contagieuse...).



De nombreux médicaments peuvent interférer avec votre traitement immunosuppresseur. Ne prenez aucun médicament ou produit de phytothérapie, aromathérapie, médecine chinoise... sans demander l'avis à un professionnel de santé. Il ne faut jamais prendre de pamplemousse (jus et fruit) et de millepertuis.



Vous devez informer tout professionnel de santé que vous prenez ce médicament (médecin, pharmacien, dentiste, infirmier…).

Pensez à toujours avoir sur vous votre carte de greffé et votre dernière ordonnance. Laissez 24 heures de médicaments (doses de secours) dans votre sac, au bureau ou dans la boite à gants de votre voiture.

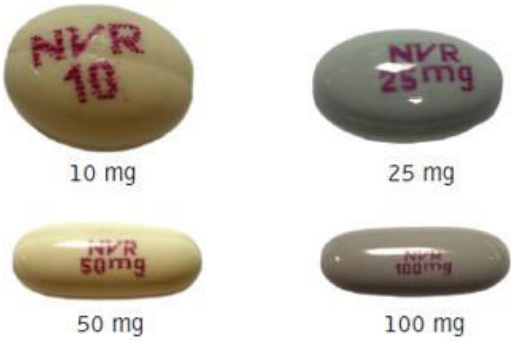




Vous êtes plus sensible au soleil qu'une personne non greffée donc protégez-vous (évitez l'exposition entre 11h et 16h, appliquez de la crème solaire 50+ toutes les 3 heures, portez un chapeau à larges bords, des lunettes de soleil, des vêtements longs…).

Fiche conseil : Atelier médicament

Vous êtes greffé et prenez du Néoral® (ciclosporine) :



Capsules dosées à 10, 25, 50 et 100 mg.



Ce médicament doit être pris à vie pour éviter le rejet de votre greffon.

Il se prend **deux fois par jour** (à 12 heures d'intervalle). Les capsules doivent être **avalées intactes avec un grand verre d'eau**.



Il peut se prendre pendant ou en dehors des repas mais une fois que vous avez choisi vos 2 moments de prises, il faut respecter à vie ces prises à heures fixes. Il est conseillé de mettre vos médicaments à un endroit qui vous fera penser à les prendre (avec votre brosse à dents, le maquillage, le rasage, dans la cuisine…) et de mettre des alarmes (sur votre montre ou votre téléphone…).

Que faire si, exceptionnellement, vous avez oublié de prendre votre Cellcept® ?
Si vous vous en rendez compte dans les 6 heures qui suivent l'heure de la prise habituelle, prenez les médicaments oubliés. Au delà de ce délai, ne prenez pas les médicaments oubliés. Il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante pour compenser l'oubli.

Si vous vomissez dans l'heure après la prise de votre médicament, vous pouvez le reprendre. En revanche, si vous vomissez plus d'une heure après l'ingestion, vous n'avez pas besoin de le reprendre. Contactez votre médecin en cas de vomissements répétés.

En cas d'apparition de fièvre (2 mesures supérieurs à 38,5°C), vous devez contacter rapidement votre médecin. Évitez constamment tout contact avec des personnes malades dans votre entourage (grippe, maladie contagieuse...).



L'automédication est à proscrire du fait de l'existence de nombreuses interactions médicamenteuses avec le traitement anti-rejet dans son ensemble. Il ne faut jamais prendre de pamplemousse (jus et fruit) et de millepertuis.



Ce médicament peut entrainer chez certaines personnes :

- des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements),
- des infections plus fréquentes,
- une hypertension artérielle et une insuffisance rénale,
- de l'hirsutisme (augmentation de la pilosité)
- une hypertrophie des gencives d'où la nécessité d'une hygiène bucco-dentaire parfaite (brossage des dents 3 fois par jour avec une brosse à dent souple et consultation annuelle chez le dentiste).
- une sensation de brûlure au niveau des mains ou des pieds (surtout au début du traitement) ou des tremblements.

Dans tous les cas, si des effets indésirables apparaissent et persistent, n'arrêtez pas votre médicament immunosuppresseur mais parlez-en avec votre médecin.



Vous devez informer tout professionnel de santé que vous prenez ce médicament (médecin, pharmacien, dentiste, infirmier…).

Pensez à toujours avoir sur vous votre carte de greffé et votre dernière ordonnance. Laissez 24 heures de médicaments (doses de secours) dans votre sac, au bureau ou dans la boite à gants de votre voiture.





Vous êtes plus sensible au soleil qu'une personne non greffée donc protégez-vous (évitez l'exposition entre 11h et 16h, appliquez de la crème solaire 50+ toutes les 3 heures, portez un chapeau à larges bords, des lunettes de soleil, des vêtements longs…).

Fiche conseil : Atelier médicament

Vous êtes greffé et prenez du Cortancyl® (prednisone) ou Solupred® (prednisolone) :



Cortancyl®



Solupred®

Comprimés sécables à 1 mg, 5 mg ou 20 mg.

Ce médicament anti-inflammatoire doit être pris immédiatement après la greffe pour éviter le rejet de votre greffon. Les doses sont fortes tout de suite après la greffe et seront progressivement diminuées au fil du temps.



Ce médicament se prend en une seule prise par jour, **le matin** (pour éviter les insomnies), **au cours de votre petit-déjeuner** (pour éviter les brûlures d'estomac).

En cas d'oubli de prise, **si vous vous en rendez compte dans les 12 heures qui suivent l'heure de la prise habituelle, prenez les médicaments oubliés**. Au delà de ce délai, ne prenez pas les médicaments oubliés. Il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante pour compenser l'oubli. **Si vous vomissez dans l'heure après la prise de votre médicament, vous pouvez le reprendre**. Si les vomissements surviennent plus d'une heure après l'ingestion, vous n'avez pas besoin de le reprendre.

<u>Ce médicament peut entrainer chez certaines personnes :</u>

- des troubles digestifs (douleurs abdominales …)
- des infections plus fréquentes (virus, bactéries, champignons)



- une rétention d'eau et de sel, responsables d'œdèmes et d'hypertension artérielle. **Limitez vos apports en sel**.



- une fonte musculaire et de l'ostéoporose (os fragiles), d'où la nécessité de **maintenir une activité physique quotidienne régulière** (marche, natation, cyclisme...) pour renforcer les muscles. un **régime riche en calcium** (fromage blanc, lait, petit suisse et fromages maigres) avec un **apport de protéines suffisant**. Certaines eaux minérales sont très riches en calcium (Contrex, Courmayeur, Hépar).



- une augmentation de l'appétit et du taux de sucre dans le sang (risque de prise de poids qui sera également combattu par l'activité physique) d'ou la nécessité de **suivre un régime hypo-calorique** tout en mangeant équilibré.
- la survenue de complications oculaires (cataracte, glaucome) d'où la nécessité d'une consultation annuelle de surveillance chez un ophtalmologiste.



Dans tous les cas, si des effets indésirables apparaissent et persistent, n'arrêtez pas votre médicament immunosuppresseur mais parlez-en avec votre médecin.

Fiche conseil : Atelier diététique

Vous êtes sous corticothérapie et devez suivre un régime hyposodé, mais qu'est-ce que cela veut dire concrètement ?

D'un point de vue chimique, le sel de cuisine est du chlorure de sodium, c'est-à-dire une substance composée d'environ 40 % de sodium et 60 % de chlore. Dans notre alimentation, le sel constitue notre principale source de sodium. Les étiquetages alimentaires indiquent généralement une teneur en sodium et non en sel.

Une personne greffée doit avoir un apport maximal en sel de 6 g par jour (soit 2,4 g de sodium par jour).

- Limitez l'utilisation de sel de table et de cuisson, préférez les assaisonnements avec des aromates naturels (ail, citron, vinaigre, oignon…) ou avec des épices (poivre, curry…).
- Evitez le plus possible les plats cuisinés « prêt à l'emploi » (les soupes, les bouillons…), les conserves, la charcuterie et les biscuits apéritifs salés.
- Consommez avec modération le pain blanc, les fromages gras et les eaux gazeuses.
- Privilégiez les fruits et légumes frais ou congelés, les céréales, le riz, les pâtes et le lait.

Les tableaux qui suivent, indiquent la teneur en sel et en sodium des principaux aliments. En rouge, ce sont les aliments à éviter car très salés, en orange ceux à consommer avec modération et en vert, ceux à privilégier dans votre alimentation (89).

a. Fruits et légumes

Aliments	Teneur en Sel *(pour 100 g)*	Teneur en Sodium *(pour 100 g)*
Olives noires en saumure	7,6 g - 10,2 g	3 g - 4 g
Olives vertes en saumure	3,8 g - 5,1 g	1,5 g - 2 g
Pommes de terre Dauphine	2g - 2,3 g	0,8 g - 0,9 g
Jus de tomate	0,5 g	0,2 g
Brocolis, Carottes, Epinards, Salade,Poireaux, Céleris-raves (nature)	0,1 g - 0,25 g	0,05 g - 0,1 g
Autres légumes (nature)	< 0,1 g	< 0,04 g
Fruits	< 0,05 g	< 0,02 g
Compote et Fruits cuits	< 0,01 g	< 0,005 g
Champignons cuits	0 g	0 g

b. Laits, fromages et produits laitiers

Aliments	Teneur en Sel *(pour 100 g)*	Teneur en Sodium *(pour 100 g)*
Roquefort	3,8 g - 5,1 g	1,5 g - 2 g
Feta, Sainte Maure, Bleu d'Auvergne, Fourme d'Ambert	3 g - 3,8 g	1,2 g - 1,5 g
Carré de l'Est	2,8 g - 3 g	1,1 g - 1,2 g
Edam, Maroilles, Fromage fondu	2,5 g - 2,8 g	1 g - 1,1 g
Morbier, Cantal, Munster, Parmesan	2,3 g - 2,5 g	0,9 g - 1 g
Reblochon, Tomme, Fromage des Pyrénées, Camembert, Chaource, Brie	2 g - 2,3 g	0,8 g - 0,9 g
Comté, Emmental	0,8 g - 1 g	0,3 g - 0,4 g
Lait (entier, demi-écrémé, écrémé)	0,13 g	0,05 g
Fromage Blanc	0,1 g	0,04 g
Petits Suisses	0,08 g	0,03 g

Teneur en sel = 2,54 x Teneur en sodium. Teneur en sodium = Teneur en sel / 2,54.

c. Viandes, abats, charcuterie et œufs

Aliments	Teneur en Sel *(pour 100 g)*	Teneur en Sodium *(pour 100 g)*
Jambon sec, Saucisson sec, Jambon cru	5,1 g - 7,6 g	2 g - 3 g
Bacon fumé cuit, Salami, Jambon fumé	3,8 g - 5,1 g	1,5 g - 2 g
Poitrine de porc fumée	3 g - 3,8 g	1,2 g - 1,5 g
Cervelas, Saucisson à l'ail, Mortadelle, Saucisse de Strasbourg, Saucisse cocktail	2,5 g - 2,8 g	1 g - 1,1 g
Fromage de tête, Jambon cuit, Merguez, Saucisse de Francfort	2,3 g - 2,5 g	0,9 g - 1 g
Boudin noir, Boudin blanc	2 g - 2,3 g	0,8 g - 0,9 g
Œufs entiers	0,3 g	0,12 g
Viandes (Porc, Boeuf, Veau)	0,18 g - 0,23 g	0,07 g - 0,09 g
Volailles et Gibiers	0,15 g - 0,23 g	0,06 g- 0,09 g

d. Poissons, mollusques et crustacés

Aliments	Teneur en Sel *(pour 100 g)*	Teneur en Sodium *(pour 100 g)*
Anchois à l'huile	12,7 g - 15,2 g	5 g -6 g
Œufs de lompe en semi-conserve	5,1 g - 7,6 g	2 g - 3 g
Caviar en semi-conserve, Crevettes cuites	3,8 g - 5,1 g	1,5 g - 2 g
Saumon Fumé	3 g - 3,8 g	1,2 g - 1,5 g
Pâté de poisson ou crustacés, Bigorneaux cuits	2,5 g - 2,8 g	1 g - 1,1 g
Hareng saur, Haddock fumé	2 g - 2,3 g	0,8 g - 0,9 g
Autres Poissons	0,18 g - 0,6 g	0,07 g - 0,25 g

e. Féculents, céréales et dérivés

Aliments	Teneur en Sel *(pour 100 g)*	Teneur en Sodium *(pour 100 g)*
Biscuits apéritifs	2,8 g - 3 g	1,1 g - 1,2 g
Biscuits secs	2,5 g - 2,8 g	1 g - 1,1 g
Céréales de petit déjeuner	2,3 g - 2,5 g	0,9 g - 1 g
Pop-corn salé	2 g - 2,3 g	0,8 g - 0,9 g
Pain Blanc, Biscottes	1,3 g - 2 g	0,5 g - 0,8 g
Viennoiseries	1,3 g - 1,4 g	0,5 g - 0,55 g
Pâtisseries	0,5 g - 0,6 g	0,2 g - 0,25 g
Riz et Semoule	< 0,02 g	< 0,01 g
Pâtes	< 0,02 g	< 0,01 g

MODALITÉS D'ADMINISTRATION A RESPECTER AVEC LES MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

- Les capsules de **Néoral®** et de **Sandimmun®** (**ciclosporine**) sont à **avaler intactes** (sans les mâcher) avec un grand verre d'eau à douze heures d'intervalle. La solution buvable doit être diluée juste avant l'administration dans un verre **avec toujours la même boisson froide**. Compte tenu des interférences avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, très variable d'un patient à l'autre, **l'emploi de jus de pamplemousse est formellement déconseillé.**

- Avec le **tacrolimus**, il faut une **prise à jeun** ou au moins 1 h avant ou 2 h après un repas pour permettre une résorption maximale. Il faut 2 prises quotidiennes le plus souvent matin et soir pour les formes à libération normale **Prograf® et Modigraf®**. Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence) tout de suite après avoir été sorties de la plaquette thermoformée (éviter aussi le jus de pamplemousse). Si nécessaire, les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à un peu d'eau froide.
Une seule prise suffit pour la forme à libération prolongée **Advagraf®** et on conseille de la prendre le matin, ceci permet en cas d'oubli de prise de prendre la dose dans la journée. Une dose double ne doit pas être prise le matin suivant.

- Les gélules et comprimés de **Cellcept®** (**mycophénolate mofétil**) sont à avaler au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, sans écraser ou croquer les comprimés ou ouvrir les gélules. La forme solution buvable doit être reconstituée avec 94 ml d'eau purifiée. Il faut indiquer sur l'étiquette du flacon la date de péremption (deux mois après ouverture). Il y a une seringue doseuse fournie avec le flacon. En cas d'oubli de prise du médicament, il faut le prendre dès qu'on s'en aperçoit. Ensuite, continuer de le prendre comme d'habitude. Il ne faut pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

- Avec l'**Imurel®** (**azathioprine**), le comprimé doit être avalé **avec un verre d'eau au cours des repas** pour éviter les troubles gastro-intestinaux. Il ne faut pas les croquer ni les écraser. En cas d'oubli, ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

- La dose journalière de **Certican®** (**évérolimus**) doit toujours être administrée par voie orale, en 2 prises distinctes, **en même temps que la ciclosporine** sous forme de microémulsion, et **soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.** Afin de minimiser les fluctuations, le **Rapamune®** (**sirolimus**) doit être pris à la même heure par rapport à la prise de ciclosporine, **soit 4 heures après la dose de ciclosporine, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas**. Dans les 2 cas, les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés avant utilisation (24).
- Les **corticoïdes** (Cortancyl® Solupred® : Predniso(lo)ne) se prennent **au cours du petit déjeuner** afin de respecter la sécrétion physiologique de cortisol et de protéger l'estomac.

Support éducatif

LES DIX RÈGLES D'OR DU PATIENT GREFFÉ

- Prendre correctement et quotidiennement ses médicaments anti-rejet,
- Avoir toujours sur soi sa dernière ordonnance et sa carte de greffé,
- Respecter les suivis biologiques et cliniques qui vous sont demandés (poids, température, tension artérielle, analyses de sang, visite annuelle chez le dentiste…),
- Ne pas prendre d'autres médicaments sans demander l'avis de son médecin ou de son pharmacien,
- Se protéger du soleil et prendre soin de sa peau quotidiennement,
- Ne pas être en contact avec des personnes malades contagieuses et être constamment à jour dans ses vaccins,
- Limiter sa consommation en sel, en graisses, en sucres et manger équilibré,
- Pratiquer une activité physique régulière adaptée à vos capacités,
- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire,
- Ne pas fumer et modérer sa consommation d'alcool.

CONCLUSION

Depuis les premières tentatives de greffe d'organes, au milieu du XXème siècle, la transplantation permet à des malades présentant des défaillances d'organes irréversibles de retrouver une vie sociale, familiale et professionnelle la moins perturbée qui soit. Toutefois, pour conserver cet équilibre, un traitement immunosuppresseur doit être scrupuleusement suivi. Dans la première partie, nous avons abordé cette thérapeutique : la pharmacologie, la pharmacocinétique ou encore les principaux effets indésirables. Le suivi des patients en post-greffe ainsi que les mesures hygiéno-diététiques ont été envisagés.

La deuxième partie de mon travail présentait les visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients sur la prise en charge des personnes transplantées d'organe. Le pharmacien d'officine est l'un des premiers professionnels de santé accompagnant les personnes greffées dans leur parcours. Comme il s'agit de traitements complexes à dispenser pour les pharmaciens d'une part (plusieurs médicaments différents, nombreuses interactions médicamenteuses possibles…) mais aussi à prendre pour les patients d'autre part (effets indésirables parfois invalidants, nombre important de prise par jour, suivis réguliers, mesures hygiéno-diététiques à respecter…), il nous semblait important de connaître le point de vue des deux parties concernant la prise en charge du transplanté d'organe en ambulatoire. Nous avons donc soumis à chacun un questionnaire spécifique. L'analyse des résultats des questionnaires a permis de soulever des problématiques sur le manque de documentation de la part des pharmaciens et de connaissances erronées ou présupposées de la part des greffés. En revanche, les résultats ont montré que le dossier pharmaceutique était un outil indispensable pour la sécurisation de la dispensation des médicaments au comptoir. Il est bien connu des pharmaciens officinaux mais n'est pas encore proposé d'office à tous les patients greffés. Les pharmaciens d'officine doivent rester vigilants quant aux nombreuses interactions médicamenteuses possibles avec ces médicaments anti-rejet.

Ces questionnaires ont montré qu'il était primordial d'accompagner les patients au fil du temps mais aussi les pharmaciens pour mettre à jour leurs connaissances. L'éducation thérapeutique du patient est une solution adoptée par certaines équipes pour que les patients qui ont des traitements à prendre quotidiennement et qui doivent devenir acteur de leur santé (prise des médicaments, suivi de ses valeurs physiologiques, gestion de situations problématiques…) acquièrent des compétences. Le pharmacien d'officine (après s'être formé) est l'un des éducateurs disponibles pour les patients entre autre greffés.

Dans une troisième partie, après avoir présenté ce mode d'apprentissage, nous avons développé les entretiens pharmaceutiques sans doute plus adaptés actuellement à la pratique officinale. Le pharmacien devient l'interlocuteur privilégié pour ce type de patient,

qu'il s'agisse de conseils concernant le traitement en cours ou bien encore l'automédication par le biais de l'espace libre accès nouvellement créé dans l'officine. De par sa compétence et sa proximité, une relation de confiance s'installe au fil du temps. Il voit régulièrement le patient quand il vient chercher ses médicaments et est le relai privilégié par les patients entre l'hôpital et la ville. Des espaces de confidentialité naissent de plus en plus dans les officines et permettent, entre autre, aux pharmaciens de mener des entretiens pharmaceutiques avec le malade. Cette activité est très enrichissante et valorisante mais elle nécessite un investissement en temps et en moyens important.

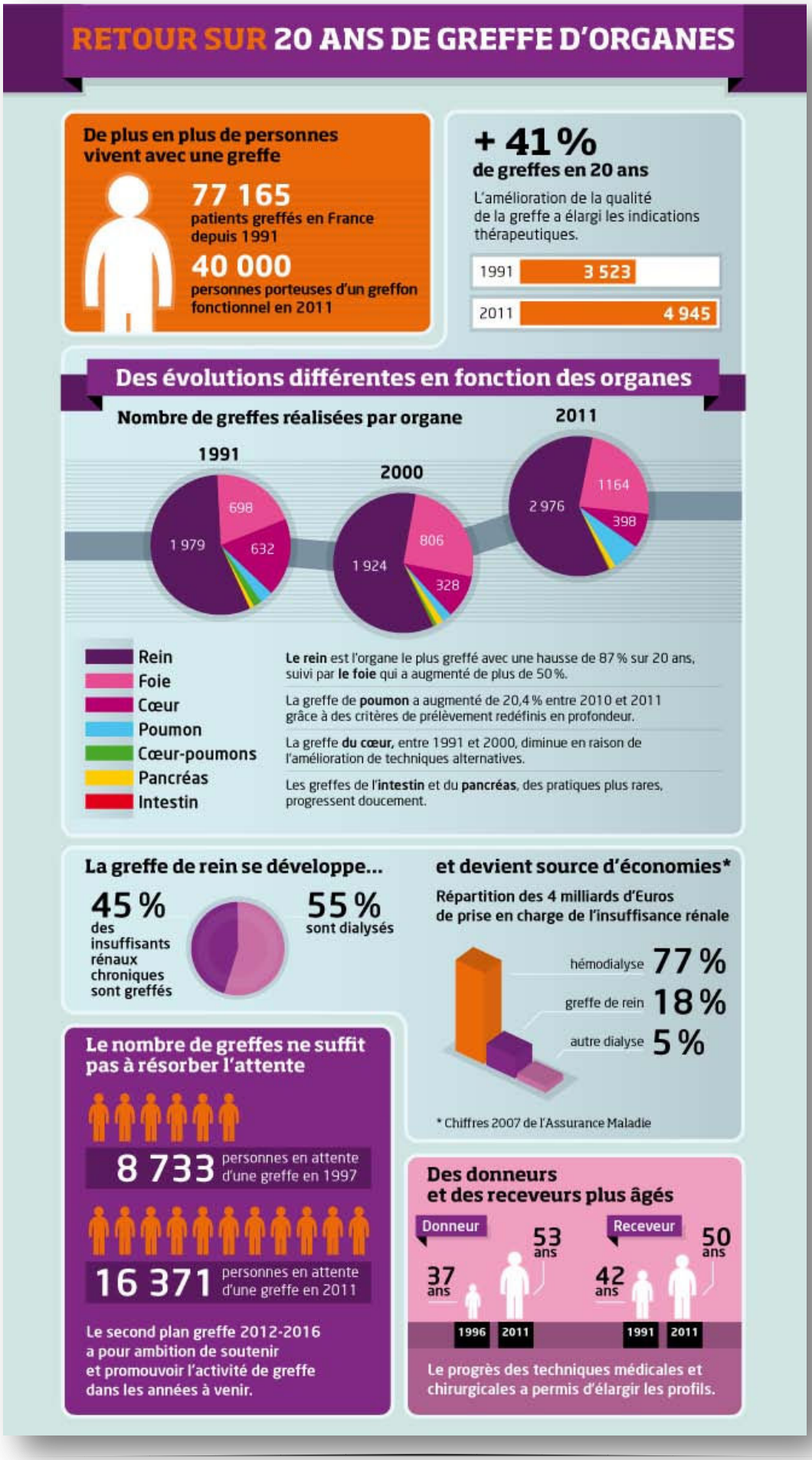
Nous avons abordé les modalités de déroulement d'un entretien de suivi pharmaceutique et élaboré une trame pour mener à bien cette activité face à des patients greffés depuis plus ou moins longtemps. Bien sur, le pharmacien ajustera le contenu des entretiens en fonction du patient à qui il s'adresse. Plusieurs notions sont à aborder comme le rôle et les modalités de prise des médicaments anti-rejet, la reconnaissance physique des médicaments et les mesures de suivi que le patient peut réaliser lui-même (auto-mesure tensionnelle, pesée, prise de température…). C'est important que le pharmacien aborde aussi le traitement médicamenteux au travers de situations de la vie quotidienne. Il peut aider le patient dans la réalisation de son plan de prise et l'aider à trouver des techniques pour limiter les oublis. Enfin, il doit expliquer au patient greffé les mesures hygiéno-diététiques à suivre, en particulier les activités physiques qu'il peut pratiquer et l'alimentation à respecter.

J'ai mis à disposition des pharmaciens d'officine un jeu de cartes sur les situations de la vie courante auxquelles est confronté le patient greffé. Ce jeu a pour but d'aider les patients à apprendre de façon ludique. J'ai aussi mis à disposition des fiches conseils sur des médicaments anti-rejet et sur des mesures diététiques pour que le pharmacien ait de la documentation à remettre et qu'il puisse répondre à toute question émanant du patient transplanté. Elles permettront aussi aux patients d'avoir un support écrit qui vienne compléter les informations reçues à l'oral.

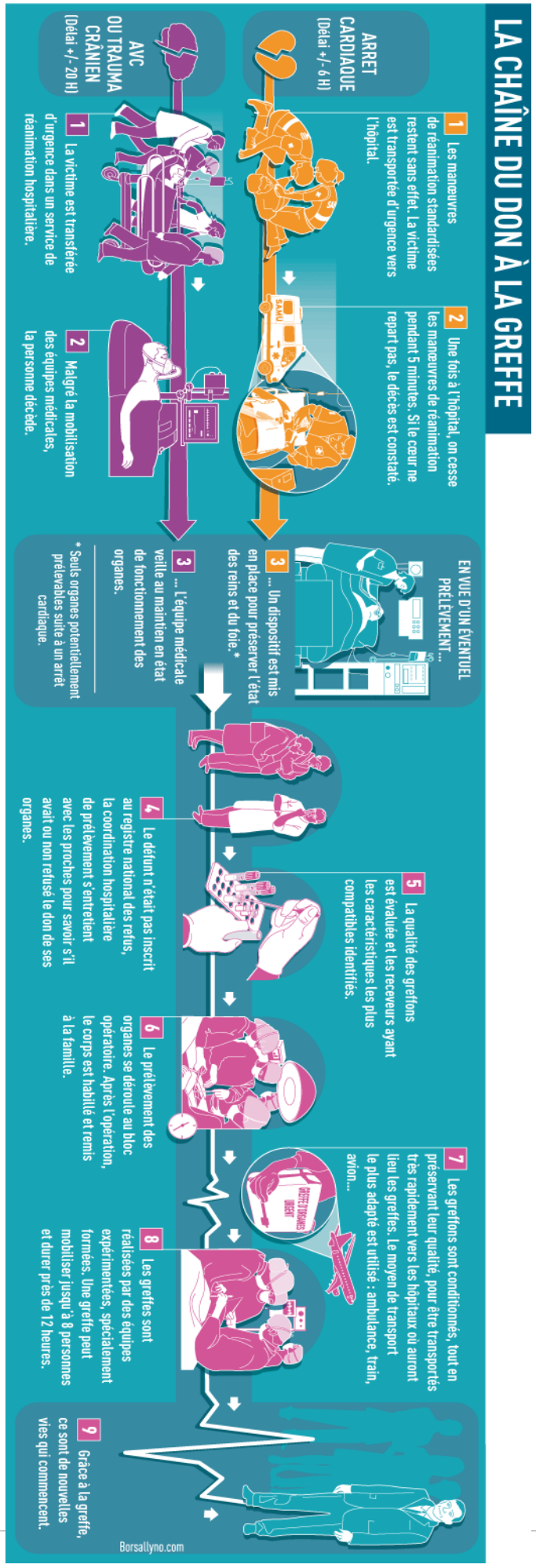
L'objectif du travail transversal entre professionnels de santé est que le patient adhère à son traitement et qu'il devienne un véritable acteur de sa prise en charge médicale. Notre profession est régulièrement menacée, nos compétences sont souvent mises en doute et depuis peu, des médicaments conseils peuvent être achetés sur internet. Le pharmacien doit sans cesse adapter son exercice quotidien à la réalité. Nous disposons des entretiens pharmaceutiques pour prouver que nous ne sommes pas de simples dispensateurs de médicaments mais de vrais professionnels de santé aux côtés des patients.

ANNEXES

Annexe 1


RETOUR SUR 20 ANS DE GREFFE D'ORGANES
De plus en plus de personnes vivent avec une greffe
77 165
patients greffés en France depuis 1991
40 000
personnes porteuses d'un greffon fonctionnel en 2011
+ 41 %
de greffes en 20 ans
L'amélioration de la qualité de la greffe a élargi les indications thérapeutiques.
1991
3 523
2011
4 945
Des évolutions différentes en fonction des organes
Nombre de greffes réalisées par organe
1991
2000
2011
698
632
1 979
806
328
1 924
1164
398
2 976
Rein
Foie
Cœur
Poumon
Cœur-poumons
Pancréas
Intestin
Le rein est l'organe le plus greffé avec une hausse de 87 % sur 20 ans, suivi par le foie qui a augmenté de plus de 50 %.
La greffe de poumon a augmenté de 20,4 % entre 2010 et 2011 grâce à des critères de prélèvement redéfinis en profondeur.
La greffe du cœur, entre 1991 et 2000, diminue en raison de l'amélioration de techniques alternatives.
Les greffes de l'intestin et du pancréas, des pratiques plus rares, progressent doucement.
La greffe de rein se développe...
45 %
des insuffisants rénaux chroniques sont greffés
55 %
sont dialysés
et devient source d'économies*
Répartition des 4 milliards d'Euros de prise en charge de l'insuffisance rénale
hémodialyse 77 %
greffe de rein 18 %
autre dialyse 5 %
* Chiffres 2007 de l'Assurance Maladie
Le nombre de greffes ne suffit pas à résorber l'attente
8 733 personnes en attente d'une greffe en 1997
16 371 personnes en attente d'une greffe en 2011
Le second plan greffe 2012-2016 a pour ambition de soutenir et promouvoir l'activité de greffe dans les années à venir.
Des donneurs et des receveurs plus âgés
Donneur
37 ans
53 ans
1996
2011
Receveur
42 ans
50 ans
1991
2011
Le progrès des techniques médicales et chirurgicales a permis d'élargir les profils.

Annexe 2


LA CHAÎNE DU DON À LA GREFFE
ARRET CARDIAQUE
(Délai +/- 6 H)
1 Les manœuvres de réanimation standardisées restent sans effet. La victime est transportée d'urgence vers l'hôpital.
2 Une fois à l'hôpital, on cesse les manœuvres de réanimation pendant 5 minutes. Si le cœur ne repart pas, le décès est constaté.
SAMU
AVC OU TRAUMA CRÂNIEN
(Délai +/- 20 H)
1 La victime est transférée d'urgence dans un service de réanimation hospitalière.
2 Malgré la mobilisation des équipes médicales, la personne décède.
EN VUE D'UN ÉVENTUEL PRÉLÈVEMENT...
3 ... Un dispositif est mis en place pour préserver l'état des reins et du foie. *
3 ... L'équipe médicale veille au maintien en état de fonctionnement des organes.
* Seuls organes potentiellement prélevables suite à un arrêt cardiaque.
4 Le défunt n'était pas inscrit au registre national des refus, la coordination hospitalière de prélèvement s'entretient avec les proches pour savoir s'il avait ou non refusé le don de ses organes.
5 La qualité des greffons est évaluée et les receveurs ayant les caractéristiques les plus compatibles identifiés.
6 Le prélèvement des organes se déroule au bloc opératoire. Après l'opération, le corps est habillé et remis à la famille.
7 Les greffons sont conditionnés, tout en préservant leur qualité, pour être transportés très rapidement vers les hôpitaux où auront lieu les greffes. Le moyen de transport le plus adapté est utilisé : ambulance, train, avion...
8 Les greffes sont réalisées par des équipes expérimentées, spécialement formées. Une greffe peut mobiliser jusqu'à 8 personnes et durer près de 12 heures.
9 Grâce à la greffe, ce sont de nouvelles vies qui commencent.
Borsallyno.com

Annexe 3

Melle GLOCK Sarah

Metz, le 2 juillet 2012

Madame, Monsieur

Je me permets de solliciter votre participation dans le cadre de ma thèse d'exercice, en vue de passer le diplôme d'état de docteur en pharmacie, qui traitera de la prise en charge à l'officine du patient greffé. Vous trouverez en pièces jointes des questionnaires adressés à des professionnels de santé ainsi qu'à des patients. Mon travail est présidé par le Professeur Labrude de la faculté de Pharmacie de Nancy et dirigé par Mme Boschetti Emmanuelle Pharmacien hospitalier au CHU Brabois.

Mon questionnaire a pour but de recueillir votre opinion face à la délivrance des médicaments immunosuppresseurs aux patients greffés d'organes qui sont primordiaux pour éviter un rejet du greffon. Je vais vous soumettre vingt questions suivies d'un champ libre dans lequel vous pourrez faire part de vos commentaires. Les réponses à ces questions seront utiles pour renforcer et améliorer les relations interprofessionnelles médecins-pharmaciens et patients-pharmaciens, mais aussi pour vous permettre de jouer encore plus votre rôle d'éducateur thérapeutique.

Je vous remercie d'avance de distribuer mes questionnaires à vos patients greffés lors de votre exercice quotidien à l'officine.

Votre participation m'est indispensable pour mener à bien ma thèse, le but étant de créer un support que vous pourrez utiliser pour conseiller au mieux le patient greffé dans la gestion au quotidien de ses médicaments.

Je reste à votre disposition pour toutes vos questions par téléphone ou par mail ou par courrier à l'adresse suscitée.

En espérant recevoir vos questionnaires remplis, je vous prie de croire Madame, Monsieur à l'expression de mes sincères salutations.

Sarah GLOCK

Annexe 4

Questionnaire : « Prise en charge à l'officine du patient transplanté »

Afin de préparer ma thèse de docteur en pharmacie à la faculté de Pharmacie de Nancy, j'effectue une enquête sur le patient ayant bénéficié d'une greffe d'organe. Je vous remercie par avance d'accorder quelques instants pour répondre à ce court questionnaire qui est essentiel pour améliorer la qualité de la prise en charge à l'officine des patients greffés. Toutes les réponses demeurent anonymes.

1. **Votre officine se situe** : ❑ en centre ville ❑ dans un centre commercial
   ❑ dans un quartier en périphérie de ville ❑ en milieu rural
   ❑ à moins de 5 km d'un hôpital effectuant des greffes d'organes

2. **Nombre de personnes** composant l'équipe officinale :
   ❑Entre 1 et 5 ❑Entre 6 et 10 ❑Plus de 10
   dont **combien de pharmacien(s)** : ❑1 ❑ 2 ❑3 ❑ >3

3. **Nombres de patients** suivis pour une **greffe d'organe**: …….

4. Quels sont les médicaments anti-rejet **prescrits à vos patients ?**

   ❑ Cellcept© ❑ Myfortic© ❑ Prograf© ❑ Advagraf© ❑ Modigraf©
   ❑ Néoral© ❑ Sandimmun© ❑ Rapamune© ❑ Certican© ❑ Cortancyl©
   ❑ Solupred© ❑ Imurel©

5. Avez-vous **déjà constaté des interactions médicamenteuses** au niveau des traitements de ces patients ?
   ❑ Oui, grâce à l'historique interne à la pharmacie
   ❑ Oui, grâce au dossier pharmaceutique
   ❑ Non
   - Si oui, lesquelles :

     ……
   - **Comment avez-vous géré** cette (ces) IM ?

     ……
   - La prescription émanait-elle d'un médecin qui n'appartenait pas au service de greffe ? ❑ Oui ❑ Non

6. **Le patient greffé vous sollicite-t-il sur :**
    - Ses médicaments anti-rejet ? ❑ Oui ❑ Non
    - Sur son hygiène de vie ? ❑ Oui ❑ Non
    - Sur des effets indésirables ressentis ? ❑ Oui ❑ Non
    - Sur la possibilité de prendre des médicaments conseils ? ❑ Oui ❑ Non

➡ Si oui, quelles sont **les questions qui sont le plus fréquemment posées par les patients ?**

……

……

7. Avez-vous des **difficultés à répondre** à certaines questions ?

❑ Non

❑Oui, lesquelles ?

……

……

8. Êtes-vous satisfaits **des sources d'informations officinales pour répondre correctement et rapidement** aux questions des patients greffés ?

❑ Oui ❑ Partiellement satisfait ❑ Non

9. **Voyez-vous l'utilité d'une autre source d'information :** ❑ Oui ❑ Non

    - Si <u>oui</u>, **par quel(s) moyen(s) :**
        ❑ Plaquettes papier
        ❑ Powerpoint à présenter au patient lors de séance(s) privée(s)
        ❑ Site internet ❑ Conférence ❑ Informations par téléphone
        ❑ Autre : ……

10. Sur **quel(s) thème(s)** en particulier souhaiteriez-vous obtenir plus d'informations ?

……
.....

11. Seriez-vous d'accord pour intervenir au sein d'un **programme d'éducation thérapeutique** pour les patients greffés ?

❑ Oui, si l'on est rémunéré pour les séances
❑ Oui, même sans dédommagement financier
❑ Non

Si non, pourquoi ?

……

12. Vous sentez vous **suffisamment formé pour animer des séances d'éducation thérapeutique** (dans votre officine) ?

❑ Oui ❑ Presque ❑ Non, pas du tout

13. Quel est votre niveau de formation en ETP (Education thérapeutique du patient) :

❑ Formation commune de base à la faculté
❑ Formation de 40h pour être éducateur en ETP
❑ DU (diplôme universitaire environ 150 h)
❑ Master (800 h)
❑ Autre : .....

14. Pensez vous que ces patients **doivent avoir leur Dossier Pharmaceutique activé** ? ❑ Oui ❑ Non

15. S'il est activé, **le consultez vous** ?

❑ Oui, systématiquement ❑ Parfois ❑ Non

16. Si vous voyez que leur DP est inactivé, **allez-vous-leur proposer de l'activer** ? ❑ Oui, systématiquement ❑ Parfois ❑ Non

➡ *Comment gérez-vous votre stock de médicaments immunosuppresseurs :*

Cochez la seule case qui vous semble correcte :	*Oui*	*Non*	*Autre*
J'ai toujours en stock un **minimum d'un mois de traitement pour les patients que je suis** régulièrement			
J'ai toujours en stock un **minimum d'une boite par produit** uniquement			
J'ai toujours en stock un minimum d'une boite par produit **et pour chaque dosage**			
J'attends que le patient m'avertisse (par téléphone, mail, fax ...) ou se présente à la pharmacie **pour commander** ses médicaments immunosuppresseurs :			
Je **planifie une commande d'un médicament tous les mois** dès qu'un patient me **fourni une ordonnance renouvelable** (en fonction de la durée de prescription)			
Aimeriez-vous **être contacté par le service de l'hôpital lors de la sortie d'un patient qui vient d'être greffé et qui va venir chez vous** avec une ordonnance contenant des médicaments immuno-suppresseurs			❑ C'est déjà le cas

17. Avez-vous des commentaires ?

……

……

……

……

……

Annexe 5

Questionnaire : « Prise en charge en pharmacie de ville du patient greffé d'organe »

Madame, Monsieur, afin de répondre au mieux à vos attentes lors de la dispensation des médicaments en pharmacie de ville, nous vous proposons de répondre à ce questionnaire. Les réponses demeurent anonymes, n'hésitez pas à vous exprimer librement. Nous vous remercions par avance de votre participation.

1. **Sexe** : ❑ Homme ❑ Femme
2. **Age** : ❑ 18-30 ans ❑ 31-45 ans ❑ 46- 60ans ❑ 61- 75ans ❑ 76 ans et plus
3. **Date de la 1ère greffe** : …./…./……. (Date de la 2ème greffe s'il y a lieu : ……)
4. Nature de la greffe (rein, foie, cœur…) : ……
5. **Vous habitez** :
   ❑ en centre ville ❑ dans un quartier en périphérie de ville ❑ en milieu rural

6. Votre traitement anti-rejet (immuno-suppresseur) comporte :
   ❑Advagraf© ❑Cellcept© ❑Certican© ❑Cortancyl©/Prednisone ❑Imurel©
   ❑Modigraf© ❑Myfortic© ❑Néoral© ❑Prograf© ❑Rapamune© ❑Sandimmun©
   ❑Solupred©/Prednisolone ❑Autre : …… ❑ Je ne sais pas

7. Quand vous avez une question à propos de votre traitement anti-rejet, **qui contactez-vous en premier** ?
   ❑ Médecin traitant ❑ Médecin hospitalier ❑ Pharmacien de ville
   ❑Infirmier libéral ❑ Infirmier à l'hôpital

8. **Avez-vous toujours sur vous une ordonnance** comprenant vos médicaments anti-rejet ? ❑ Oui ❑ Non

9. Quand vous sortez de chez vous, avez-vous toujours sur vous **24h de traitement** au cas où vous auriez un imprévu ? ❑ Oui ❑ Non

10. Lorsque vous vous rendez chez un professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste…) **qui ne vous connait pas**, pensez vous à lui **signalez que vous êtes sous traitement anti-rejet** ? ❑ Oui ❑ Non ❑ Parfois

11. Prenez vous des médicaments **sans prescription médicale ou sans conseils** de votre pharmacien ? ❑ Oui ❑ Non
    → Si oui lesquels ?……

A l'officine

Mettez une croix dans la case qui vous semble la plus juste (une seule case) :	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord	Ne se prononce pas
Votre pharmacien vous a donné des informations concernant les **modalités de prise de vos médicaments** anti-rejet (à jeun, pendant les repas, avec de l'eau, etc …)					
Mon pharmacien m'a rappelé les **aliments et médicaments à éviter** avec mes médicaments anti-rejet					
Je souhaiterais que mon pharmacien **m'établisse un tableau (plan) des prises journalières** pour tous mes médicaments					
→ Si vous n'en voulez pas, pourquoi ? (c'est déjà fait, pas d'utilité …) …….					
Mon pharmacien **a toujours en stock** mes médicaments anti-rejet					
Je souhaite qu'on me remette des documents expliquant chaque médicament anti-rejet que je prends					
Il m'arrive d'oublier de prendre mes médicaments anti-rejet					
→ Si oui, à quelle fréquence j'oubli : ❑1 fois par semaine ❑Plus d'1 fois par semaine ❑1 fois par mois					
→ Que s'est-il passé la dernière fois que vous n'avez pas pu prendre votre traitement ? …….					
J'ai mis en place des techniques pour limiter mes oublis					
→ Si oui, lesquelles : …….					

12. **Avez-vous activé votre Dossier Pharmaceutique** ?

❑ Non, car on ne me l'a jamais proposé ❑ Non, car je n'en vois pas l'utilité

❑ Oui ❑ Je ne sais pas ce que c'est

13. Si oui, pensez vous que le Dossier Pharmaceutique de votre carte vitale **constitue une sécurité complémentaire** vis-à-vis de votre traitement ?

❑ Oui ❑ Non ❑ Ne se prononce pas

Quizz (cochez la case qui vous semble la plus juste)

Affirmations :	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord	Ne se prononce pas
L'intérêt d'un traitement par médicaments immuno-suppresseurs est d'éviter le rejet de la greffe					
En cas d'effet indésirable gênant survenant pendant mon traitement, je peux arrêter mes médicaments pour me soulager, sans en parler à mon médecin					
Après plusieurs mois, quand je me sens bien, je peux arrêter mon traitement anti-rejet					
Je peux faire n'importe quel vaccin					
Je suis plus fragile vis-à-vis d'une infection qu'une personne non greffée					
Si j'oublie de prendre mon traitement anti-rejet pendant 1 journée, ce n'est pas grave					
Je suis plus fragile vis-à-vis de l'exposition au soleil qu'une personne non greffée					
Je peux boire autant de jus de pamplemousse que je veux					
Quand je suis malade, il vaut mieux que je réduise mon traitement anti-rejet					
Je dois aller consulter mon médecin si j'ai de la fièvre					
Je dois éviter les sports violents maintenant que je suis greffé					
Je peux ajuster chaque jour moi-même les doses de mes médicaments anti-rejet					
Si je vomis dans l'heure après la prise de mon médicament anti-rejet, je n'ai pas besoin d'en reprendre un autre					
Si je me sens malade, je peux moi-même me soigner avec les médicaments que j'ai dans mon armoire à pharmacie					
Maintenant que je suis greffé, je ne dois plus partir en vacances en dehors de la France					

14. Souhaiteriez-vous **assister à des séances à l'officine avec votre pharmacien** de ville pour vous aider à gérer votre traitement dans différentes situations de la vie courante ?

❑ Oui, à des séances privées ❑Oui, à des séances en groupe ❑ Non

→ Si non, pourquoi ? ……..

……

15. Si oui, quels sujets souhaiteriez-vous aborder en priorité ? Plusieurs réponses possibles

❑ Quand et comment je dois prendre mes médicaments.
❑ Les aliments et médicaments à ne pas prendre avec mon traitement.
❑ Les situations de la vie courante (vaccin, fièvre, voyage …).
❑ Comment gérer les effets indésirables.
❑ Autre : ……

16. Quels supports vous semble le(s) plus adapté(s) ? Plusieurs réponses possibles

❑ Brochure papier « les médicaments après la greffe »
❑ Powerpoint présenté par le pharmacien lors de séance(s) à l'officine
❑ Conférence
❑ Informations par téléphone
❑ Autre : ……

17. Avez-vous <u>des commentaires</u> à faire :

……..

……

……

……

Annexe 6

Cespharm
ÉDUCATION ET PRÉVENTION POUR LA SANTÉ

FICHE TECHNIQUE
juin 2006

GREFFES ET DONS D'ORGANES

Par le Pr Michèle Kessler
Chef du service de Néphrologie au CHRU de Nancy
Présidente du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine

et le Pr Eric Singlas
Chef du service Pharmacie de l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris

La meilleure connaissance du fonctionnement du système immunitaire et la mise au point de thérapeutiques immunosuppressives efficaces ont changé considérablement le pronostic des greffes d'organes et de moelle osseuse. Pour la cohorte 1993-2004, les résultats à 5 ans montrent qu'environ 79,8 % des greffons rénaux restent fonctionnels et que 72,6 % des greffés du foie et 61 % des greffés cardiaques (cohorte 1985-2004) sont encore en vie. Au-delà, on peut observer une survie prolongée pouvant atteindre 10 voire 20 ans, en particulier pour le rein, le cœur et le foie.
Indépendamment des difficultés techniques propres à la greffe, le manque d'organes devient aujourd'hui un facteur limitant important qui réduit très nettement la portée de ces thérapeutiques. Au contact permanent du public, le pharmacien dispose d'une place privilégiée pour contribuer à l'information sur le don d'organes et de tissus. Il est également directement concerné par la prise en charge du patient greffé tant à travers la dispensation des traitements prescrits que dans le soutien psychologique qu'il peut lui apporter.

DON D'ORGANES ET DE TISSUS

POUR OU CONTRE, UNE DÉCISION PERSONNELLE

La loi adopte le principe du consentement présumé

D'après la loi bioéthique de juillet 1994 révisée le 6 août 2004, toute personne est considérée consentante au prélèvement de ses organes et tissus après sa mort si elle n'a pas manifesté son refus de son vivant. La loi donne donc la possibilité de faire un choix concernant son propre corps.

Comment faire savoir sa décision ?

• Pour les personnes POUR le don d'organes et de tissus en vue de greffe, il est conseillé de :
– le dire à sa famille pour qu'elle puisse en témoigner ;
– porter sur soi un document ou une carte de donneur. Celle-ci n'est pas obligatoire mais elle peut permettre au médecin d'ouvrir le dialogue avec la famille. Elle peut être demandée via le site internet de l'Agence de la biomédecine (www.agence-biomedecine.fr) ou par téléphone au 0 800 20 22 24 (numéro vert, appel gratuit).

• Pour les personnes CONTRE le don d'organes et de tissus en vue de greffe, il est conseillé de :
– le dire à sa famille pour qu'elle puisse en témoigner ;
– s'inscrire sur le registre national des refus (formulaire d'inscription disponible sur demande au 0 800 20 22 24 ou via le site internet de l'Agence de la biomédecine).

L'inscription se fait par demande écrite confirmée par courrier.

Ce refus sera révocable à tout moment, selon les mêmes modalités.

• Que se passe-t-il en cas de décès si la personne n'a pas fait connaître sa volonté ?

Si, en cas de décès, le médecin ne connaît pas la décision du défunt, il devra s'efforcer de recueillir le témoignage de sa volonté auprès de sa famille. C'est parce qu'elle ignore la volonté du défunt que, dans le doute, sa famille témoigne parfois d'une opposition du défunt au prélèvement.

Ordre national des pharmaciens – Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
17, rue Margueritte - 75017 Paris • Tél. : 01 56 21 35 00 - Fax : 01 56 21 35 09 - cespharm@ordre.pharmacien.fr

Annexe 7

Analyse de témoignages (« Le processus d'acceptation »)
Grille des stades d'acceptation (exemples de résultats)

Stades	Attitude du patient	Exemple de propos de patients	Comportement habituel du soignant	Attitude adéquate du soignant
1. Choc	Surpris à angoissé	*« Je ne réalise pas bien… »*	Banalise, minimise le problème, évite le sujet, donne trop d'instructions.	*Soutenir, aider le patient à se retrouver en privilégiant l'écoute, la reformulation.*
2. Dénégation	Détaché, banalise la maladie, rejette la menace.	*« Il y a des maladies plus graves… »*	Persuasif, cherche à faire prendre conscience de la réalité de la maladie.	*Instaurer un climat de confiance, chercher en quoi le patient se sent menacé en l'amenant à s'exprimer sur ce qu'il vit.*
3. Révolte	Agressif, revendicateur	*« C'est la faute de... si… »*	Se sent attaqué, juge le patient caractériel.	*Chercher l'objet de la révolte et ne pas s'y opposer.*
4. Marchandage	+/– collaborant, manipulateur	*« Si je fais plus attention à mon alimentation, il ne sera peut-être pas nécessaire que je passe à l'insuline… »*	Irrité, remis en question, risque de répondre par l'agressivité ou l'autoritarisme.	*Négocier sur des points secondaires.*
5. Dépression	Triste, méditatif	*« Je réalise que le diabète peut provoquer de graves complications »*	Sentiment d'incapacité, minimise le problème, peu attentif.	*Renforcer l'écoute active, respecter les larmes, susciter un projet.*
6. Acceptation	Tranquille, collaborant	*« Je vis avec et non pas malgré mon diabète… »*	Gratifié, il risque de négliger son attention.	*Renforcer la formation personnalisée du patient.*
7. Résignation	Passif, docile	*« Je m'en remets à vous, Docteur… »*	Dévoué	*Éviter de renforcer la résignation, mettre l'accent sur les comportements positifs du patient, lui fixer des objectifs modestes.*
8. Pseudo-acceptation	Refuse consciemment de se sentir malade.	*« Je refuse d'être handicapé… »*	Impuissant, agacé, menaçant	*Tenter de rejoindre le niveau émotionnel en abordant les problèmes liés à la maladie, afin d'ouvrir une brèche pour que les patients parviennent à exprimer leurs sentiments.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine. [En ligne] [Citation : 06 03 2012.] http://www.agence-biomedecine.fr.

2. **Agence de la biomédecine.** *Don - Prélèvement - Greffe, une mission pour tous les professionnels de santé.* 2004. 22.

3. Agence de la biomédecine. *Quand envisage t-on une greffe ?* [En ligne] [Citation : 25 03 2013.] http://www.dondorganes.fr.

4. **Agence de la biomédecine.** Le parcours médical et le suivi. *Greffe rénale à partir de donneur vivant - Les données clés.* 2011.

5. **Ladrière M.** *Loi de bioéthique, suivi thérapeutique et suivi en transplantation rénale.* Faculté de pharmacie Nancy, 17/03/2010.

6. **Lamy F-X et al.** Bilan et perspective de l'activité de greffe rénale à partir de donneur vivant en France. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2011, Vol. 10.

7. **Kessler M.** Aspects psychologiques de la transplantation rénale avec donneur. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2008, Vol. 4, 52-54.

8. **Agence de la biomédecine.** *Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France.* 2009.

9. **Schenckéry J. et Lefort L.** Les greffes rénales. *Le Moniteur des Pharmacies.* 14 octobre 2006, n°2646.

10. **Agence de la biomédecine.** Activité de prélèvement et de greffe : organes, tissus et cellules. Synthèse nationale 2011 - Edition octobre 2012.

11. Spécial Greffe. *Rein Echos.* avril 2012, 11.

12. **Porphyre.** juin 2008, n°443.

13. **El Mekaoui F. et al.** Intérêt de la fibroscopie digestive haute et de la recherche d'Helicobater pylori avant la transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2012, Vol. 8, 377-378.

14. *Rapport REIN 2010 : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie.*

15. **Hourmant M.** Le devenir du donneur vivant. *Néphrologie et Thérapeutique.* 2008, Vol. 4, 67-68.

16. **Feltrin A. et al.** Experience of donation and quality of life in living kidney and liver donors. *Transplant International.* 2008, Vol. 21, 466-472.

17. **Blotière P. et al.** Une thérapeutique reconnue pour traiter l'insuffisance rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010, Vol. 6, 240-247.

18. **Yerly P. et al.** Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. *Revue Médicale Suisse.* 2009, Vol. 5, 1214-1220.

19. **De Meyer M. et al.** Succès d'un traitement par échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses immédiatement après transplantation rénale chez des patients immunisés. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010, Vol. 6, 439-440.

20. **Demoré B.** *Les médicaments immunosuppresseurs.* Faculté de pharmacie, Nancy, mars 2009.

21. **Haute Autorité de Santé.** *Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation.* Novembre 2007.

22. *Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence.* 18 décembre 2002.

23. **Marquet P. et al.** *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.* s.l. : Elsevier, 2004.

24. Thériaque. [En ligne] [Citation : 14 12 2012.] http://www.theriaque.org.

25. **DOROSZ.** *Guide pratique des médicaments.* 2012.

26. **Haute Autorité de Santé.** *Avis de la commission de la transparence.* 9 mai 2007.

27. **Bunnapradist S. et al.** Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): The phase III randomized MELT trial. *American Journal of Transplantation.* 2012, 10.

28. **Pungier V.** *Le moniteur des Pharmacies.* 26 mars 2011, n°2875.

29. **Mégarbane B. et Kontar L.** *Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs - Réanimation.* 2006. Vol. 15. 303-309.

30. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Interactions médicamenteuses et cytochromes. [En ligne] [Citation : 27 03 2013.] http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes.

31. **Gaïes E. et al.** Interaction médicamenteuse entre des antifongiques azolés et le tacrolimus chez quatre greffés rénaux. *Journal de Mycologie Médicale.* 2011, Vol. 1, 46-50.

32. **Expression génériques.** La transplantation. 2010, n°4.

33. **Pouteil-Noble C. et al.** Cinétique de mycophénolate mofétil lors de la conversion de la ciclosporine vers le tacrolimus. *Néphrologie et Thérapeutique.* 2009, Vol. 5, 482.

34. **Campistol J. et al.** Sirolimus Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006, Vol. 17, 581-589.

35. **Haute Autorité de Santé.** *Avis de la commission de la transparence.* 8 décembre 2004.

36. L'insuffisance rénale chronique. *Le Moniteur des Pharmacies.* 14 février 2009, n° 2766.

37. Meddispar. *Site des médicaments à dispensation particulière.* [En ligne] [Citation : 14 03 2013.] http://www.meddispar.fr.

38. **Haute Autorité de Santé.** *NULOJIX (bélatacept), immunosuppresseur - Synthèse d'avis.* 30 novembre 2011.

39. Actualités. *ANSM.* [En ligne] [Citation : 15 04 2013.] http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Nulojix.

40. **Kessler M. et Singlas E.** *Greffes et dons d'organes - Cespharm Fiche Technique.* Juin 2006 et mise à jour en mai 2012.

41. **Martinez F. et Choukroun G.** Utilisation de l'érythropoïétine recombinante en transplantation d'organe. *Le Courrier de la Transplantation.* 2006, Vol. 6, p.4.

42. **Meunier P.J.** L'ostéoporose. Masson, Collection Consulter prescrire, p.111.

43. **Thervet E. et al.** Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2011, Vol. 7, p. 566 - 579.

44. **Vacher-Coponat H. et al.** Résultats à 3 ans d'un protocole comparant cyclosporine/azathioprine versus tacrolimus/ mycophénolate mofétil en transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2009, Vol. 5, p. 481.

45. **Descos A.** *Évaluation des connaissances relatives aux traitements des greffés hépatiques de l'hôpital de la Croix-Rousse.* Lyon : s.n., Thèse pharmacie de mars 1999.

46. **Montagnat-Tatavin C.** *Prise en charge des patients greffés cardiaques : analyse des besoins auprès des patients et des professionnels de santé.* Grenoble : s.n., Thèse pharmacie du 20 janvier 2012.

47. **Brandon M.T. et Charpiat B.** La consultation pharmaceutique en transplantation hépatique : une contribution à l'éducation thérapeutique des patients. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2009, Vol. 67, p. 41 - 53.

48. **Chisholm M.A. et al.** Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clinical Transplantation.* 2001, Vol. 15, p. 330 - 336.

49. **Leventhal J. et al.** "Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation". *Science Translational Medecine.* 2012, Vol. 4, p. 124.

50. **Buron F. et al.** Estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients transplantés rénaux. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010, Vol. 6, p. 438.

51. **Sberro-Soussan R. et al.** Utilité de l'automesure tensionnellle chez les patients transplantés. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010, Vol. 6, p. 450.

52. **Skalli Z. et al.** Incidence et caractéristiques de l'infection à HPV chez les greffés rénaux en comparaison avec le reste de la population. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2009, Vol. 5, p. 486.

53. **Corniere N. et al.** Primo-infection à Herpes simplex virus après transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2010, Vol. 6, p. 441.

54. **Brunot V. et al.** Une nouvelle « épidémie » de pneumocystose pulmonaire dans un centre de transplantation rénale en 2010 : preuve d'une transmission interhumaine. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2012, Vol. 8, p. 384.

55. **Maheut-Bosser A.** *Sémiologie et pathologies rénales.* Faculté de Pharmacie, Nancy, 2009.

56. **Kessler M.** *Soirée formation UTIP : Le rôle du pharmacien dans la prise en charge du transplanté rénal : un enjeu majeur.* Abbaye des Prémontrés - Pont à Mousson, 17 janvier 2013. .

57. **Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens.** *Le dossier pharmaceutique.* août 2011.

58. Le Dossier Pharmaceutique. *Ordre National des Pharmaciens.* [En ligne] [Citation : 29 03 2013.] http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Dossier-pharmaceutique.

59. Avec la publication du décret, le Dossier Pharmaceutique arrive à l'hôpital. *Ordre national des Pharmaciens.* [En ligne] [Citation : 11 10 2012.] http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiques-de-presse/Publication-du-decret-le-DP-arrive-a-l-hopital.

60. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Bonnes pratiques de pharmacovigilance. *Modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.* [En ligne] [Citation : 12 avril 2013.] http://www.ansm.sante.fr.

61. **Scheen AJ. et Giet D.** Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Revue médicale de Liège.* 2010, Vol. 65, p. 239 - 45.

62. **De Geest S. et al.** Symptom experience, non adherence and quality of life in adult liver transplant recipients. *Neth J Med.* 2009, Vol. 67, p. 161 - 168.

63. Pharmacien éducateur de santé. *Cespharm - Education et Prévention pour la santé.* [En ligne] [Citation : 03 04 2013.] http://www.cespharm.fr/fr/Prévention-santé.

64. **OMS, Bureau régional pour l'Europe.** *Therapeutic patient education - continuing education programmes for health care providers in the field of chronic disease.* Copenhague : s.n., 1998.

65. **Tourette-Turgis C. et Isnard Bagnis C.** Éducation thérapeutique. *EMC - Néphrologie.* 2010, p. 1 - 6.

66. **Journal officiel de la République française 4 août 2010 n°0178.** *Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.*

67. **Jaouen A. et al.** Bilan des activités d'information et d'éducation thérapeutique à l'hôpital : application à la description de la place du pharmacien dans une consultation d'observance. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2006, Vol. 25, p. 160 - 169.

68. **Pernod G. et al.** EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med.* 2008, p. 1441–1446.

69. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** Boîte à outils pour les formateurs en éducation du patient. *Grille des stades d'acceptation.* [En ligne] [Citation : 12 01 2013.] http://outils-formateurs-education-patient.inpes.fr/.

70. **Baudrant-Boga M.** *Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien.* Grenoble : s.n., Thèse pharmacie du 27 octobre 2009.

71. **Hugon A.** *Prédire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté : Etude Pratis.* Grenoble : s.n., Thèse pharmacie du 26 septembre 2011.

72. **Desbrus-Qochiha A. et Cathébras P.** Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question. *Médecine et Longévité.* 2012, Vol. 4, p. 111-122.

73. **Denhaerynck K. et al.** Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant international.* 2005, Vol. 18, p. 1121-1133.

74. *Trans-forme.* **Association fédérative française des sportifs transplantés et dialysés.** mars 2009.

75. Facteurs prédictifs de l'observance précoce en transplantation rénale chez des patients ayant accès au logiciel SITO (Système d'Information en Transplantation d'Organes). *Société de Nephrologie.* [En ligne] [Citation : 11 03 2013.] http://www.rein-eform.org/data/ModuleProgramme/PageSite/2009-1/Resume/2274.asp?intAnnee=2009.

76. **Couzi L. et al.** Facteurs prédictifs de l'observance précoce en transplantation rénale chez des patients ayant accès au logiciel SITO. *Néophrologie et Thérapeutique.* 2009, Vol. 5, p. 476.

77. **Haute autorité de santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** *Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Guide méthodologique.* Juin 2007.

78. **Chrétien S.** *L'éducation thérapeutique du patient : Cadre juridique et réglementaire.* s.l. : Les études hospitalières, avril 2011.

79. **Ivernois JF. et Gagnayre R.** *Mettre en oeuvre l'éducation thérapeutique, actualité et dossier en santé publique.* 2001. p. 36.

80. **Aujoulat I., Luminet O. et Deccache A.** The perspective of patients on their experience of powerless. *Qualitative Health Research.* 2007, p. 16.

81. **JF. d'Ivernois et R. Gagnayre.** *Apprendre à éduquer le patient.* s.l. : Maloine, janvier 2011.

82. **Argyle Mickaël.** *Il comportamento sociale.* s.l. : Il Mulino, 1976.

83. **Pr Constantino Iandolo.** *Guide pratique de la comunication avec le patient.* s.l. : Masson, 2001.

84. **S. Jacquemet et Dr A. Certain.** *Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien.* s.l. : Bulletin de l'Ordre 367, Juillet 2000.

85. **M. Baudrant et al.** Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *J Pharm Clin.* 2008, Vol. 27, 201-204.

86. Pharmaciens, l'éducation thérapeutique du patient : un nouveau rôle! *Journée nationale des URPS Pharmaciens.* 2ème édition, 25 janvier 2013.

87. **C. Fletcher.** *Listening and talking to patients.* s.l. : British Medical Journal, 1980.

88. **Pr Sussman A.L. et al.** " They don't ask me so I don't tell them " : patient-clinician communication about traditional, complementary, and alternative medicine. *Annals of family medicine.* Mars 2009, Vol. 7, 139-147.

89. **Enquête INCA.** *Liste établie selon le rapport AFSSA du groupe de travail sur le sel.* s.l. : Mémo' sel du laboratoire Mylan, 2002.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 31 mai 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : GLOCK SARAH

Sujet : **Prise en charge du patient transplanté d'organe : Visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques.**

Jury :

Président : **Mr le Professeur Pierre LABRUDE**
Faculté de pharmacie Nancy
Directeur : **Mme le Docteur Emmanuelle BOSCHETTI,**
Pharmacien hospitalier au CHU Nancy
Juges : **Mme le Docteur Anne-Marie JANKOWSKI,**
Pharmacien titulaire à Rozérieulles
Mme le Professeur Michèle KESSLER,
Néphrologue au CHU Nancy

Vu,

Nancy, le 1/5/2013.

Le Président du Jury

Directeur de Thèse
E. Boschetti.

Vu et approuvé,

Nancy, le 13/05/2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 20.05.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6131

N° d'identification :

Prise en charge du patient transplanté d'organe : Visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques

Thèse soutenue le 31 mai 2013 par Sarah GLOCK

RESUME :

La transplantation d'organe est actuellement l'une des principales thérapeutiques pour des malades atteints de pathologies conduisant à une perte irréversible de la fonction d'organes vitaux. Parmi les six organes pouvant être transplantés, le rein est le plus fréquemment greffé. Si la technique est maîtrisée, un des principaux obstacles est le rejet. Pour éviter ce phénomène, les patients prennent quotidiennement un traitement immunosuppresseur complexe aux nombreux effets indésirables et dont les taux plasmatiques sont parfois difficiles à équilibrer. Le suivi et l'accompagnement du patient semble donc être primordial pour assurer son adhésion au traitement à long terme.

Le pharmacien, en dispensant chaque mois leur traitement aux patients, est un véritable professionnel de santé de proximité. Il semblait donc important qu'il intervienne dans la démarche d'appropriation par le patient de son traitement et des règles hygiéno-diététiques à adopter. Notre étude avait pour but de connaître la vision de chacune des parties afin de proposer des solutions d'amélioration de la prise en charge à l'officine de ces patients. Deux questionnaires ont donc été conçus. Le premier était destiné aux pharmaciens d'officine pour évaluer ses difficultés lors de la dispensation des traitements anti-rejet (gestion du stock, des interactions médicamenteuses, utilisation du dossier pharmaceutique…) ainsi que son ressenti par rapport à l'éducation thérapeutique du patient. Le deuxième, quant à lui, était destiné aux patients greffés et a montré que certains patients ont des lacunes dans les connaissances vis-à-vis de leur traitement (gestion des prises des médicaments et des oublis, mesures hygiéno-diététiques à respecter, suivi biologique et clinique à respecter, gestion de situations problématiques et des effets indésirables, vaccins contre-indiqués, mesures de protection vis-à-vis du soleil et des infections...). Ils peuvent compléter les connaissances acquises lors de séances d'éducation thérapeutique par des entretiens pharmaceutiques à l'officine avec leur pharmacien.

Nous avons donc réalisé une trame pour le déroulement d'entretiens pharmaceutiques, un jeu de cartes sur les situations de la vie courante et des supports éducatifs à partir des besoins émanant des personnes interrogées. En manipulant ces outils pédagogiques, le patient devient acteur de son apprentissage et il peut emporter les fiches conseils pour compléter les informations reçues à l'oral. De plus, ces outils faciliteront le déroulement de l'entretien pour le pharmacien.

L'objectif du travail transversal entre professionnels est de rendre acteur de leur santé des malades qui ont des traitements à prendre quotidiennement.

MOTS CLES : Greffe, Transplantation, Entretien pharmaceutique, Rejet, Observance, Traitements immunosuppresseurs, Médicament anti-rejet, mesures hygiéno-diététiques.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
MME BOSCHETTI Emmanuelle	Pharmacien- Praticien Hospitalier au CHU Brabois	**Expérimentale** ■ **Bibliographique** ■ **Thèmes : Médicament et Pratique professionnelle**

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
(3) – **Médicament**
5 - Biologie
2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
(6) – **Pratique professionnelle**