



HAL
open science

Les interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les antibiotiques en transplantation rénale

Amélie Bientz

► **To cite this version:**

Amélie Bientz. Les interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les antibiotiques en transplantation rénale. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01770665

HAL Id: hal-01770665

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770665v1>

Submitted on 11 Oct 2024

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.



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
2016**

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Juillet 2016,

sur un sujet dédié à :

**LES INTERACTIONS ENTRE LES
MÉDICAMENTS
IMMUNOSUPPRESSEURS ET LES
ANTIBIOTIQUES EN TRANSPLANTATION
RÉNALE.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Amélie BIENTZ**

née le 27 mai 1988 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Mme BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ Danièle : PU-PH, Université de Lorraine,
unité de thérapie cellulaire CHRU de Nancy

Juges : Mme DEMORE Béatrice : MCU-PH de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie,
CHRU de Nancy

Pr FRIMAT Luc : Chef de service et Néphrologue au CHRU de Nancy

Mme JANKOWSKI Anne-Marie : Pharmacien d'officine à Rozérieulles

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE		
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
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 :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité 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 ma présidente de jury et directrice de thèse,

Mme Danièle Bensoussan, *vous me faites l'honneur de présider mon jury, je vous remercie vivement pour votre patience, votre disponibilité ainsi que la volonté dont vous avez fait preuve afin que je mène à bien ce travail.*

A mes juges,

Mr le Professeur Luc Frimat, *l'aide que vous m'avez apportée m'a permis de traiter un sujet qui me tenait à cœur tout en ayant un intérêt dans la pratique professionnelle. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien.*

Mme Béatrice Demore, *je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre qualité de pharmacien hospitalier apporte un autre regard sur mon travail.*

Mme Anne-Marie Jankowski, *vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir transmis la passion du métier de pharmacien d'officine, et pour la confiance que vous m'avez accordée.*

A Mme Nadine Petitpain

Pour m'avoir permis de découvrir l'univers de la pharmacovigilance et d'avoir consacré du temps pour mes recherches.

A mes parents, Christine et Guy,

Pour m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études et pour n'avoir jamais cessé de croire en moi.

A ma sœur, Julie,

Je te remercie d'être toujours présente même si la distance nous sépare la plupart du temps.

A Guillaume,

Je te remercie pour ta patience. Sans toi je n'aurais jamais pu effectuer ce travail. Ton soutien et ton aide sans faille m'ont permis de finaliser ce projet. Merci pour ses dix années de bons moments passés ainsi que pour toutes les autres à venir. Avec tout mon amour.

A mon grand-père, Camille, et à mes grands-parents par alliance, Gisèle et Yves,

Pour votre soutien et vos encouragements.

A Mme Valérie Peltre,

Pour m'avoir fait confiance au début de ma formation et m'avoir formé. Vous m'avez transmis votre rigueur, vos compétences et votre amour du métier de pharmacien. Je vous remercie sincèrement.

A toute l'équipe de la pharmacie Jankowski,

Pour ce stage très enrichissant et les connaissances que chacun de vous m'ont transmises.

A Mr Philippe Laurain et à toute l'équipe de la pharmacie Laurain,

Pour m'avoir accueilli en stage et former.

A Mr Stéphane Kieffer,

Pour m'avoir fait confiance pour l'une de mes premières prise de poste, et pour me soutenir au quotidien.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
<u>PARTIE 1: LA TRANSPLANTATION RENALE : GENERALITES, ASPECTS IMMUNOLOGIQUES.</u>	<u>10</u>
I. GENERALITES CONCERNANT LA TRANSPLANTATION RENALE.	11
1. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.	11
2. L'ACCES AUX TRAITEMENTS DE SUPPLEANCE.	13
3. ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA TRANSPLANTATION.	14
4. SELECTION DU DONNEUR ET DU RECEVEUR.	15
II. RAPPELS SUR LES MECANISMES IMMUNITAIRES.	15
1. L'IMMUNITE INNEE : IMMUNITE NON SPECIFIQUE.	16
2. L'IMMUNITE ADAPTATIVE : IMMUNITE SPECIFIQUE.	16
3. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE.	18
III. LE REJET D'ALLOGREFFE RENALE.	18
1. LES ETAPES DU REJET.	18
2. REJET HYPERAIGU.	22
3. REJET AIGU.	22
4. REJET CHRONIQUE.	22
IV. PREVENTION DES REJETS D'ALLOGREFFE.	23
1. TYPAGE HLA ET DEPISTAGE DES ANTICORPS ANTI-HLA.	23
2. CROSS-MATCH.	23
3. LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS.	23
<u>PARTIE 2 : LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LES IMMUNOSUPPESSEURS.</u>	<u>28</u>
I. GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.	29
1. GENERALITES SUR LE METABOLISME DES MEDICAMENTS.	29
2. METABOLISME DES IMMUNOSUPPESSEURS.	30
3. ROLE DES CYTOCHROMES DANS LE METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES.	31

II. RELEVÉ DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.	33
III. LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LES IMMUNOSUPPESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION RENALE.	34
1. CICLOSPORINE.	36
2. TACROLIMUS.	49
3. MYCOPHENOLATE MOFÉTIL.	57
4. AZATHIOPRINE.	63
5. SIROLIMUS ET EVEROLIMUS.	63
<u>PARTIE 3 : UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN TRANSPLANTATION RENALE.</u>	<u>67</u>
I. LES INFECTIONS ORL ET RESPIRATOIRES.	69
1. LES INFECTIONS ORL.	69
2. LES INFECTIONS RESPIRATOIRES.	72
II. LES INFECTIONS URO-GENITALES.	74
1. CHEZ LES FEMMES.	74
2. CHEZ LES HOMMES.	77
III. LES INFECTIONS DIGESTIVES.	79
IV. LES INFECTIONS CUTANÉES.	81
<u>PARTIE 4 : SUIVI DES PATIENTS TRANSPLANTÉS, ENQUÊTE AUPRÈS DE PHARMACIES D'OFFICINE, ÉLABORATION D'UN OUTIL D'AIDE À LA DISPENSATION ET À LA PRESCRIPTION.</u>	<u>83</u>
I. LE SUIVI DES PATIENTS TRANSPLANTÉS.	84
1. LA SURVEILLANCE CARDIOVASCULAIRE.	84
2. LES MALADIES INFECTIEUSES ET TUMORALES.	85
3. LES ANOMALIES BIOLOGIQUES.	86
II. ENQUÊTE AUPRÈS DES OFFICINAUX.	87
1. PRÉSENTATION DE L'ENQUÊTE.	87
2. EXPLOITATION DE L'ENQUÊTE.	88
III. ÉLABORATION D'UN OUTIL D'AIDE À LA PRESCRIPTION ET À LA DISPENSATION.	99
IV. LA PHARMACOVIGILANCE.	114
<u>CONCLUSION</u>	<u>121</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>123</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>140</u>

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

<i>Figure 1 : TAUX DE NOUVEAUX INSCRITS EN LISTE D'ATTENTE DE TRANSPLANTATION RÉNALE EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).</i>	11
<i>Figure 2 : TAUX DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).</i>	12
<i>Figure 3 : TAUX D'ACCÈS À LA GREFFE EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).</i>	12
<i>Figure 4 : MALADES DE MOINS DE 70 ANS TRAITÉS PAR DIALYSE EN 2013 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).</i>	13
<i>Figure 5 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES SYSTÈMES DE REJET DE GREFFE. (KUBY J, KINDT T, GOLDSBY R et al., 2008)</i>	19
<i>Figure 6 : LA RÉPONSE IMMUNITAIRE PENDANT LE REJET D'ALLOGREFFE RÉNALE. (EINECKE G, HALLORAN F 2009)</i>	20
<i>Figure 7 : REPOSE IMMUNITAIRE ET SITES D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.(BRICHART N, BRUYERE F, BUCHLER M 2015)</i>	21
<i>Figure 8 : MÉCANISME D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS(CAILLARD S, MOULIN B 2007).</i>	24
<i>Figure 9 : LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA CICLOSPORINE AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR LEVOFLOXACINE (FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V 2006).</i>	39
<i>Figure 10 : CONCENTRATIONS DE CICLOSPORINE ET CRÉATININEMIE PENDANT L'ADMINISTRATION DE TIGECYCLINE (STUMPF AN, SCHMIDT C, HIDDERMANN W, GERBITZ A 2009).</i>	41
<i>Figure 11 : CONCENTRATIONS SANGUINES ET PLASMATIQUES DE L'ÉRYTHROMYCINE ET DE LA CICLOSPORINE LORS DE LEUR ASSOCIATION(KESSLER M, LOUIS J, RENOULT E et al., 1986).</i>	44
<i>Figure 12 : CONCENTRATION CICLOSPORINE DANS LE SANG TOTAL (A), PLASMA (B), DU METABOLITE 17 DANS LES SANG TOTAL (C) APRES ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR ÉRYTHROMYCINE AU PATIENT 6(GUPTA S.K, BAKRAN A, JOHNSON R.W.G et al., 1989).</i>	45
<i>Figure 13 : ASSOCIATIONS ENTRE LA CICLOSPORINE ET LES ANTIBIOTIQUES.</i>	48
<i>Figure 14 : DOSE DE TACROLIMUS AVANT ET PENDANT L'UTILISATION D'ERTAPENEME (BORA F, ALIOSMANOGLU I, KOCAK H, DINCKAN A, USLU HB, GUNSEREN F, SULEYMANLAR G 2012).</i>	51
<i>Figure 15 : SUIVI DES CONCENTRATIONS RESIDUELLES EN TACROLIMUS.(CHANOINE S, CHAPUIS C, PISON C et al., 2014)</i>	54
<i>Figure 16 : ASSOCIATIONS ENTRE LE TACROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES.</i>	56
<i>Figure 17 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (A) DU MPA (B) ET DU MPAG (C) EN PRÉSENCE DE NORFLOXACINE, DE MÉTRONIDAZOLE ET DE L'ASSOCIATION MÉTRONIDAZOLE ET NORFLOXACINE(NADERER O, DUPUIS R, HEINZEN E et al., 2005).</i>	58
<i>Figure 18 : ASSOCIATIONS ENTRE LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ET LES ANTIBIOTIQUES.</i>	62
<i>Figure 19 : ASSOCIATIONS ENTRE LE SIROLIMUS ET L'ÉVÉROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES.</i>	66

<i>Figure 20 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES ORL EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	71
<i>Figure 21 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	73
<i>Figure 22 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES URINAIRES ET GÉNITALES FÉMININES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	76
<i>Figure 23 : TRAITEMENTS DES INECTIONS URINAIRES MASCULINES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	78
<i>Figure 24 : TRAITEMENTS DES INFECTIONS DIGESTIVES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	80
<i>Figure 25 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES CUTANÉES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	82
<i>Figure 26 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'ASSOCIATION DES AMINOSIDES ET DE LA CICLOSPORINE.</i>	93
<i>Figure 27 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	95
<i>Figure 28 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'IMMUNOSUPPRESSEUR À UTILISER AVEC PRÉCAUTION AVEC LES FLUOROQUINOLONES.</i>	96
<i>TABLEAU I : CLASSIFICATION DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ DE NÉPHROLOGIE (JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K et al, 2011).</i>	14
<i>TABLEAU II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES MÉTABOLISÉS OU NON PAR LES CYTOCHROMES(NEUMAN M 2006).</i>	32
<i>TABLEAU III : DOSE DE TACROLIMUS, AZITHROMYCINE, CEFTRIAXONE ET TAUX SANGUIN DE TACROLIMUS(SHULLO M.A, SCHONDER K, TENTEBERG J.J 2010).</i>	50
<i>TABLEAU IV : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU TACROLIMUS AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR LÉVOFLOXACINE(FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D et al., 2006).</i>	52
<i>TABLEAU V : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES ET SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS(FARGE D, AMREIN C 1998).</i>	68
<i>TABLEAU VI : RESUME DES SEPT PREMIERES QUESTIONS AU QUESTIONNAIRE.</i>	88
<i>TABLEAU VII : RESUME DES IMMUNOSUPPRESSEURS DISPENSES.</i>	90
<i>TABLEAU VIII : CONSEILS DISPENSES AUX PATIENTS TRANSPLANTES.</i>	90
<i>TABLEAU IX : PRESENTATION D'ORDONNANCES ISSUES DE MEDECINS GENERALISTES PAR DES PATIENTS TRANSPLANTES.</i>	91
<i>TABLEAU X : RESUME DES REPONSES CONCERNANT L'ASSOCIATION DES MACROLIDES ET DES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	92
<i>TABLEAU XI : ASSOCIATION CICLOSPORINE ET AMINOSIDES</i>	93
<i>TABLEAU XII : RESUME CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	94
<i>TABLEAU XIII : RESUME CONCERNANT LES ASSOCIATIONS CLASSEES EN PRECAUTION D'EMPLOI AVEC LES FLUOROQUINOLONES.</i>	96

<i>TABLEAU XIV : PRESENTATION D'ORDONNANCE COMPORTANT UNE INTERACTION ENTRE UN IMMUNOSUPPRESSEUR ET UN ANTIBIOTIQUE.</i>	97
<i>TABLEAU XV : INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.</i>	98
<i>TABLEAU XVI : CAS DANS LESQUELS LES MOLECULES SONT CO PRESCRITES.</i>	115
<i>TABLEAU XVII : INTERACTIONS ENTRE LA CICLOSPORINE ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.</i>	123
<i>TABLEAU XVIII : INTERACTIONS ENTRE LE TACROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.</i>	124
<i>TABLEAU XIX : INTERACTIONS ENTRE LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.</i>	126
<i>TABLEAU XX : INTERACTIONS ENTRE LE SIROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.</i>	127
<i>TABLEAU XXI : INTERACTIONS ENTRE L'ÉVÉROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.</i>	127
<i>TABLEAU XXII : TRAITEMENTS DES ANGINES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	128
<i>TABLEAU XXIII : TRAITEMENTS DES SINUSITES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	128
<i>TABLEAU XXIV : TRAITEMENTS DES BRONCHITES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	129
<i>TABLEAU XXV : TRAITEMENTS DES PNEUMOPATHIES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	129
<i>TABLEAU XXVI : TRAITEMENTS DES INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE(ANTIBIOLOR 2015).</i>	129
<i>TABLEAU XXVII : TRAITEMENTS DES INFECTIONS GÉNITALES ET IST CHEZ LES FEMMES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	130
<i>TABLEAU XXVIII : TRAITEMENTS DES DIARRHÉES AIGUËS(ANTIBIOLOR 2015).</i>	131
<i>TABLEAU XXIX : TRAITEMENTS DES INFECTIONS CUTANÉES(ANTIBIOLOR 2015).</i>	132
<i>TABLEAU XXX : TRAITEMENTS DES INFECTIONS PAR INOCULATION(ANTIBIOLOR 2015).</i>	132
<i>TABLEAU XXXI : TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE LYME(ANTIBIOLOR 2015).</i>	133
<i>TABLEAU XXXII : QUESTIONNAIRE AYANT ÉTÉ DIFFUSÉ PAR LGPI.</i>	133
<i>TABLEAU XXXIII : IMPRESSION ECRAN DU FICHER EXCEL DES RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE.</i>	136
<i>TABLEAU XXXIV : IMMUNOSUPPRESSEURS DISPENSES DANS LES OFFICINES.</i>	137
<i>TABLEAU XXXV : ASSOCIATION MACROLIDES ET IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	137
<i>TABLEAU XXXVI : ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.</i>	138
<i>TABLEAU XXXVII : ASSOCIATIONS CLASSÉES EN PRÉCAUTION D'EMPLOI AVEC LES FLUOROQUINOLONES.</i>	139

LISTE DES ABREVIATIONS

ABO : système de groupe sanguin constitué des antigènes A, B et O
Ac : anticorps
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
Ag : antigène
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-1 : Activator Protein 1
ASC ou AUC: Aire Sous la Courbe
ATB : antibiotique
BPCO : Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives
C3G : Céphalosporines de 3^{ème} Génération
CAT : Conduite A Tenir
CD : Clusters de Différenciation
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Contre Indiquée
C_{max} : Concentration maximale
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène
CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance
CYP : Cytochrome
D : association Déconseillée.
DAG : DiAcylGlycerol
DCI : Dénomination Commune Internationale
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
E coli : *Escherichia Coli*
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique Urinaire
FKBP : FK Binding Protein
HLA : Human Leukocyte Antigen
HTA : HyperTension Artérielle
IFN- γ : InteFeroN gamma
Ig : Immunoglobuline
IL : InterLeukine

IP3 : Inositol triPhosphate
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IS : ImmunoSuppresseur
IV : IntraVeineuse
MMF : Mycophénolate MoFétil
Mg : Milligramme
MPA : MycoPhénolic Acid
MPAG : MPA Glucuronide
MRC : Maladie Rénale Chronique
MRP : Multidrug Resistance Protein
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
NFAT_n : Nuclear Factor of Activated T-cells
NF-κB : Nuclear Factor-kappa B
NK : Natural Killer
NFS : Numération Formule Sanguine
OATP : Organic Anion Transporteur Peptide
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PE : Précaution d'Emploi
PEC : association à Prendre En Compte
P-gp : Glycoprotéine P
PIP2 : Phosphatidyl Inositol biPhosphate
PLCγ : PhosphoLipase C γ
PMH : Par Millions d'Habitants
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
TA : Tension Artérielle
TCR : Récepteur de l'antigène des lymphocytes T
TDR : Test de Diagnostic Rapide
T_{max} : Temps pour atteindre la concentration maximale
TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha
UGT : Uridines diphosphate GlucuronosylTransférases
μg : microgramme
VO : Voie Orale

INTRODUCTION

La transplantation est le traitement de choix pour pallier la défaillance d'organes. Depuis les succès des premières transplantations rénales en 1950, des progrès considérables ont été effectués dans les techniques chirurgicales et les traitements immunosuppresseurs.

Le nombre de malades inscrits sur les listes d'attente ne cesse d'augmenter d'année en année, en cause le vieillissement de la population ainsi que l'augmentation des maladies chroniques. En 2005, 12000 patients étaient inscrits sur les listes d'attente tout organe confondu, alors qu'en 2014 ces patients étaient un peu plus de 20000 (soit une augmentation d'environ 70%). La transplantation a elle aussi augmenté entre 2005 et 2014, mais pas dans les mêmes proportions que les inscriptions sur liste d'attente. En effet, en 2014 plus de 5300 patients ont bénéficié d'une transplantation, alors qu'ils n'étaient que 4200 en 2005 (soit une augmentation de 26%).

En 2015 on estime qu'un prélèvement d'organe sur trois a été refusé par les familles des potentiels donneurs. Contrairement aux autres organes, la transplantation rénale peut être réalisée à partir d'un donneur vivant, ce qui augmente le nombre de greffons disponibles et place alors le rein au premier rang des organes transplantés. Plus de 3200 reins ont été transplantés en 2014 dont 514 issus de donneur vivant. Entre 2005 et 2014 une augmentation de 36% de transplantation rénale est observée.

Après la greffe les patients sont très suivis par les équipes hospitalières et les médecins de ville. L'observance face au traitement mais également la vigilance des transplantés face aux infections ou nouvelles pathologies est primordiale. L'immunosuppression nécessite un contrôle et le traitement des pathologies opportunistes doit être soigneusement choisi en fonction des molécules immunosuppressives employées. (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015)

L'association des antibiotiques traitant les infections opportunistes avec les immunosuppresseurs peut avoir des conséquences sur l'immunosuppression des patients. L'objet de cette thèse est d'aborder les interactions potentielles des traitements antibiotiques avec les molécules immunosuppressives utilisées en transplantation rénale, d'effectuer un état des lieux des connaissances concernant ces interactions et de développer un outil à destination des médecins et des pharmaciens d'aide à la prescription et à la délivrance des immunosuppresseurs et des antibiotiques.

La transplantation rénale est décrite dans un premier temps, en développant quelques données épidémiologiques, les mécanismes immunitaires mis en jeu lors des épisodes de rejet ainsi que les traitements immunosuppresseurs. La seconde partie aborde les divers

mécanismes d'interactions médicamenteuses. Un relevé des connaissances en termes d'interaction entre les antibiotiques et chaque immunosuppresseur est également effectué. Ce sont les antibiotiques qui sont au centre de la troisième partie. Celle-ci développe les diverses pathologies infectieuses pour lesquelles les antibiotiques sont prescrits. Des arbres décisionnels permettent de mettre en relation ces derniers avec les immunosuppresseurs. Enfin dans la dernière partie, le patient transplanté est replacé au centre du système de soin de ville. Les résultats d'une enquête diffusée auprès des officines permettent d'évaluer les connaissances des officinaux face aux traitements immunosuppresseurs. Des plaquettes informatives à destination des médecins et des pharmaciens sur les diverses interactions sont présentées dans cette dernière partie.

PARTIE 1: LA TRANSPLANTATION
RENALE : GENERALITES, ASPECTS
IMMUNOLOGIQUES.

I. GENERALITES CONCERNANT LA TRANSPLANTATION RENALE.

Depuis les débuts de la transplantation rénale, les techniques chirurgicales ont nettement évolué, ainsi que les traitements immunosuppresseurs et la compréhension des mécanismes immunitaires.

1. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.

L'analyse des données issues de la synthèse nationale de 2014, concernant l'activité régionale de prélèvements, de l'agence de biomédecine permet d'établir un état des lieux des transplantations en France.

Le taux national de nouvelles inscriptions en attente de greffe rénale entre 2007 et 2010 est passé de 55,4 à 63,2 malades par millions d'habitants (pmh). En 2011, on note une diminution avec un taux de 59 malades pmh. Respectivement en 2012 et 2013, 64,4 et 67,9 malades pmh se sont inscrits sur cette liste, et enfin en 2014, une augmentation est encore à noter avec 71 malades pmh.

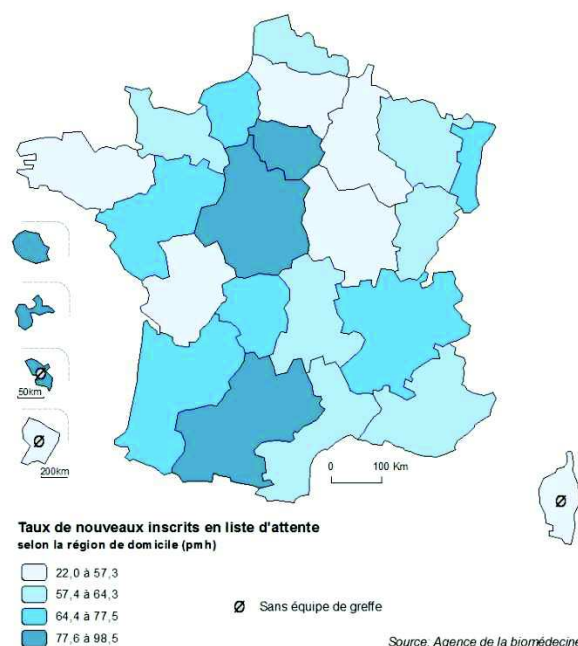


FIGURE 1 : TAUX DE NOUVEAUX INSCRITS EN LISTE D'ATTENTE DE TRANSPLANTATION RÉNALE EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).

Des diversités régionales sont à noter:

- Les taux les plus élevés d'inscription (> 75 pmh) se situent en Ile-de-France, Midi-Pyrénées, Centre ;
- Les taux les plus faibles (< 55 pmh) se situent en Bourgogne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Poitou-Charentes.

Taux national de greffes rénales : 48,9 malades pmh ont reçu une transplantation rénale en 2014. Une augmentation de 2,2 malades pmh est à noter par rapport à l'année 2013.

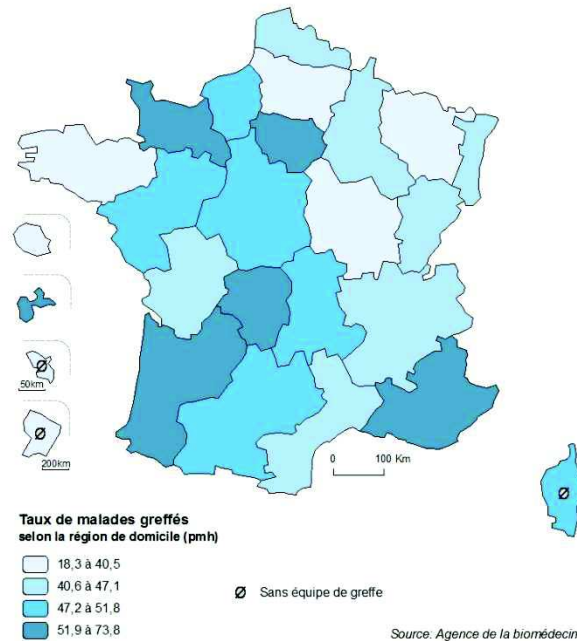


FIGURE 2 : TAUX DE PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).

- Le taux maximal se situe dans le Limousin ;
- Le taux minimal en Picardie en excluant les DOM-TOM.

Taux d'accès à la greffe: Ce taux était de 20,9% en 2014. En France, en 2013, 21% des malades ont bénéficié d'un accès à la greffe et ils étaient 22,8% en 2012. On remarque donc que ce taux est stable pour ces trois dernières années. En revanche, on note depuis 2007 une baisse de 9%.

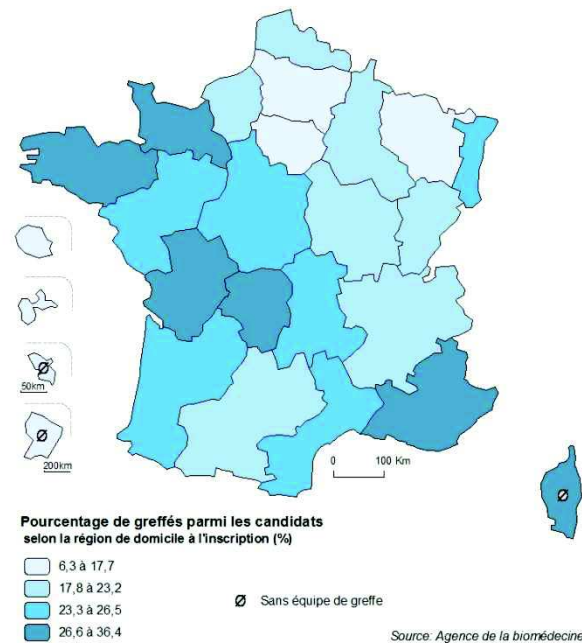


FIGURE 3 : TAUX D'ACCÈS À LA GREFFE EN 2014 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).

- C'est en Lorraine, Ile-de-France, en Picardie ainsi que dans les régions d'outre-mer que ce taux est le plus faible (< 17%).

Prévalence de la dialyse: La prévalence représente la mesure d'un état de santé à un instant donné. Le 31 décembre 2013, on a dénombré 20 963 malades de moins de 70 ans pris en charge par dialyse, avec une durée médiane de 3.3 ans. Parmi les patients dialysés, 38% étaient inscrits sur liste d'attente. Comme pour les autres données épidémiologiques, il y a des disparités régionales.

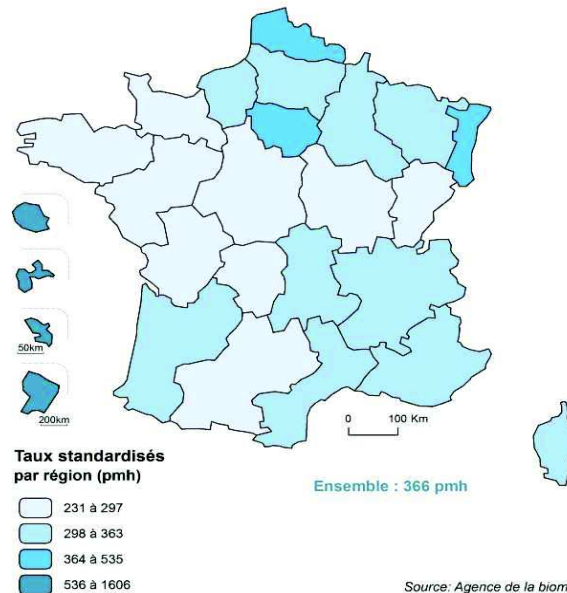


FIGURE 4 : MALADES DE MOINS DE 70 ANS TRAITÉS PAR DIALYSE EN 2013 (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).

Probabilité d'être transplanté après 24 mois d'inscription sur liste d'attente: Pour les malades inscrits sur liste d'attente entre 2009 et 2014, la probabilité d'être transplanté à 2 ans est de 46%. En excluant la Corse et les DOM-TOM, ce sont les régions Ile de France et Lorraine qui présentent le plus faible taux d'accès (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2015).

2. L'ACCES AUX TRAITEMENTS DE SUPPLEMENTATION.

Le traitement de suppléance comprend la dialyse et la transplantation rénale. Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) présentent des signes biologiques de néphropathie et une réduction du débit de filtration glomérulaire. Les MRC sont classées selon cinq stades, ceux ci sont décrits dans le tableau situé ci après. L'insuffisance rénale apparaît dès le 3^{ème} stade de la MRC.

TABLEAU I : CLASSIFICATION DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ DE NÉPHROLOGIE (JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K, LEGENDRE C 2011).

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90 + Marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonctionnement tubulaire, persistant plus de 3 mois)	MRC avec DFG normal.
2	60-89	MRC avec DFG légèrement diminué
3	30-59	IRC modérée
4	15-29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

MRC : Maladie Rénale Chronique. DFG : Débit de Filtration Glomérulaire. IRC : Insuffisance Rénale Chronique.

Lorsque le débit de filtration glomérulaire est proche de 10 ml/min/1,73m² (stade 5 de la MRC), le traitement de suppléance est envisagé mais les critères cliniques sont également à prendre en compte. En effet à ce stade les patients sont souvent victimes de nausées, vomissements, d'une majoration des dyspnées, ainsi que d'une asthénie (JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K, LEGENDRE C 2011).

3. ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA TRANSPLANTATION.

L'inscription sur la liste nationale des malades en attente de greffe d'organe est gérée par l'Agence de biomédecine. L'équipe médico-chirurgicale de greffe inscrit le patient dans le système informatique *Cristal*. Lorsque la vérification de l'identité du patient ainsi que les conditions de la prise en charge de son hospitalisation ont été effectuées, la direction de l'établissement de santé confirme la première inscription. C'est enfin le pôle national de répartition des greffons de l'Agence de la biomédecine qui valide l'inscription.

Le registre national des refus de dons d'organe et de tissus est également géré par l'Agence de biomédecine. Cette dernière répond à tout moment aux établissements de santé interrogeant ce registre.

L'Agence de biomédecine assure également la régulation, la répartition et l'attribution des greffons (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2012).

4. SELECTION DU DONNEUR ET DU RECEVEUR.

Les reins pouvant être transplantés sont issus soit de donneur décédé (en état de mort encéphalique), soit d'un donneur vivant apparenté. Dans les deux cas, le donneur ne doit pas être porteur d'une infection.

Lors du prélèvement d'un rein sur donneur décédé, les équipes médicales prélèvent également la rate. Celle-ci va être disloquée pour obtenir les lymphocytes du donneur, qui servent à identifier les antigènes leucocytaires humains. Lors de la transplantation, les groupes sanguins ABO doivent dans le meilleur des cas être compatibles entre le donneur et le receveur. Les transplantations ABO incompatibles sont possibles, en effectuant en prégreffe une extraction sanguine des anticorps anti-A ou B, ainsi qu'une immunosuppression associant en prégreffe le rituximab et en postgreffe un sérum anti-lymphocytaire ou le basiliximab. Que ce soit avant ou après la transplantation, ces molécules sont associées au tacrolimus, aux corticoïdes, à l'acide mycophénolique (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2012) (ROSTAING L, ALLAL A, SALLUSTO F *et al.*, 2015).

Lorsque le groupe sanguin et le groupe HLA du donneur sont connus, la recherche informatique du receveur à partir du registre national peut être effectuée.

Concernant les transplantations de reins issus de donneurs vivants, les typages HLA et ABO sont également effectués. Les donneurs peuvent être : les parents, le conjoint, toute personne pouvant apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans, les frères, sœurs, fils, filles, grands-parents, oncles, tantes, cousins germains, conjoint d'un des parents du patient en attente de transplantation. Le donneur doit être majeur.

Pour les deux types de transplantation, donneur vivant ou décédé, à la suite du prélèvement, l'organe est perfusé au maximum pendant 48 heures, de manière mécanique avec du liquide physiologique froid (AGENCE DE LA BIOMEDECINE 2012).

Suite à une transplantation d'organe le système immunitaire du receveur reconnaît plusieurs molécules, qui se trouvent à la surface des cellules, comme étant des antigènes étrangers. Le système rhésus n'intervient pas dans ces phénomènes, mais les antigènes du groupe sanguin ABO, à la surface des globules rouges et de l'endothélium vasculaire du greffon, et les antigènes leucocytaires humains, sur les lymphocytes ainsi que sur d'autres tissus, jouent un rôle dans les mécanismes de compatibilité (CHAPEL H, HAENEY M, MISBAH S *et al.*, 2004).

II. RAPPELS SUR LES MECANISMES IMMUNITAIRES.

Lors d'une transplantation d'organe, le degré de réponse immunitaire de l'organisme contre le transplant dépend du type de greffe. En effet, on parle *d'autogreffe* lorsque le tissu est transféré d'un point à l'autre de l'organisme chez un même individu. *L'isogreffe* consiste en

une transplantation entre deux individus génétiquement identiques, c'est le cas entre les jumeaux homozygotes. *L'allogreffe* est le transfert d'un organe entre des membres génétiquement différents, c'est le cas de la plupart des greffes d'organe, lorsque le receveur n'a pas de jumeau homozygote, ce sont les greffes les plus fréquentes. Enfin, *la xéno greffe* s'effectue lorsqu'un organe est transféré entre deux espèces différentes, par exemple la greffe d'un organe d'un Babouin à un Homme. Pour ces deux derniers types de greffe, le transplant est reconnu comme étranger par le système immunitaire du receveur ce qui déclenche un rejet de greffon (GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003).

L'immunité correspond à l'ensemble des réactions qui permettent l'élimination des substances étrangères. La notion d'immunité comprend les réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques (BACH JF 2012).

1. L'IMMUNITE INNEE : IMMUNITE NON SPECIFIQUE.

L'immunité innée représente la première immunité mise en place lors d'une agression par un organisme pathogène. Celle-ci est rapide et s'avère souvent suffisante contre les infections.

L'immunité innée est composée de cinq effecteurs majeurs:

- *les cellules épithéliales* bordant les tissus de la peau et des muqueuses. Ces cellules empêchent le passage des agents pathogènes ;
- *les macrophages* qui intègrent et détruisent les pathogènes ayant pu franchir cette première barrière secrètent les cytokines (TNF α et IL2) qui activent *les lymphocytes Natural Killer* (NK). Ces derniers produisent alors les interférons γ qui exercent une action cytotoxique sur les cellules cibles ;
- les protéines du *système du complément* s'activent, ce qui permet de stimuler l'opsonisation des pathogènes ainsi que la sécrétion de substances pro-inflammatoires ;
- *les cellules phagocytaires*, en particulier les polynucléaires neutrophiles, intègrent et détruisent les pathogènes. Ces cellules sont attirées vers les tissus par les facteurs sécrétés dans les réactions précédentes (CHATENOUD L 2012).

2. L'IMMUNITE ADAPTATIVE : IMMUNITE SPECIFIQUE.

Elle se compose de deux types d'immunité : humorale et cellulaire. Les cellules principales du système immunitaire sont les lymphocytes. Ceux-ci se divisent en deux groupes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les premiers sont responsables de la réponse immunitaire humorale, les seconds de la réponse immunitaire cellulaire.

L'immunité humorale permet, par l'intermédiaire des anticorps produits par les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B, la neutralisation et l'élimination des microorganismes extracellulaires.

L'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T permet l'élimination des microorganismes intracellulaires.

Les deux types de lymphocytes présentent à leur surface des récepteurs d'antigène (BURMESTER G-R, PEZZUTTO A 2008).

A. LES CELLULES DE L'IMMUNITE HUMORALE.

Les lymphocytes B portent à leur surface des récepteurs d'antigènes sous la forme d'immunoglobulines (IgM et IgD). Les ligands de ces immunoglobulines sont l'antigène conformationnel lui-même ou les anticorps anti-immunoglobulines. Lors de la fixation des ligands sur les immunoglobulines il se produit une activation des lymphocytes B. Ceux-ci vont subir des mitoses successives, créant ainsi des lymphocytes B portant les mêmes immunoglobulines membranaires. Une partie de ces lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes et l'autre en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes produisent alors des anticorps qui se lient aux antigènes responsables de leur formation. Les complexes antigène-anticorps seront éliminés par phagocytose ou par l'action du complément.

Différents marqueurs sont également exprimés sur les lymphocytes B, ce sont les marqueurs CD 19, 20, 22, les plus fréquents. L'expression des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (antigène DR, DP et DQ) permet au sein des organes lymphoïdes secondaires la présentation aux lymphocytes T de peptides antigéniques issus de la dégradation de l'antigène. Une coopération entre lymphocytes T et B se met en place (CHATENOUD L 2012).

B. LES CELLULES DE L'IMMUNITE CELLULAIRE.

Les récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T sont des dimères composés de deux chaînes polypeptidiques. On distingue par la nature des polypeptides deux familles de lymphocytes T. Les lymphocytes T composés des chaînes α et β et les lymphocytes T composés des chaînes γ et δ .

Les lymphocytes T $\alpha\beta$ peuvent être classés en deux groupes :

- les lymphocytes T exprimant les molécules CD4 : on les appelle les lymphocytes T helper. Ils possèdent notamment des propriétés prolifératives et de régulation des réponses immunitaires. Leur action est assurée par la production de cytokines ;
- les lymphocytes T exprimant les molécules CD8 qui se différencient en *cellules cytotoxiques*. Ils produisent une quantité plus faible de cytokines que les précédents lymphocytes et bénéficient pour leur activation de l'interleukine 2 (IL2) produite par les lymphocytes T CD4.

En ce qui concerne les lymphocytes T $\gamma\delta$, ils n'expriment généralement pas les molécules CD4 ou CD8 (CHATENOUD L 2012).

3. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE.

La reconnaissance intercellulaire et la distinction qu'effectue l'organisme entre le soi et le non soi, sont assurées par les produits du complexe majeur d'histocompatibilité. La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T $\alpha\beta$ est possible grâce à la combinaison entre un peptide issu de l'antigène et le CMH. Les molécules de CMH jouent le rôle de structure présentatrice d'antigène pour les cellules T.

Le CMH, également appelé complexe HLA, est constitué par un groupe de gènes se situant sur le chromosome 6 chez l'Homme. Les gènes peuvent être classés en trois régions. *Les gènes de classe I* (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G, MIC-A et -B, HFE) codent pour des glycoprotéines qui s'expriment à la surface de toutes les cellules nucléées. Les produits des gènes de classe I présentent les antigènes aux cellules T CD8+. *Les gènes de classe II* (HLA-DR, -DQ, -DP) codent pour des glycoprotéines qui ne s'expriment que sur les cellules présentatrices d'antigène. Les CPA sont principalement les cellules dendritiques mais aussi les macrophages, les lymphocytes B. La présentation des antigènes se fait aux cellules T helper. *Les gènes de classe III* codent pour des protéines ayant des fonctions dans les mécanismes immunitaires. Ces molécules comprennent les molécules inflammatoires et le système du complément (GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003) (MOALIC V, FEREC C 2005).

III. LE REJET D'ALLOGREFFE RENALE.

Suite à une transplantation d'organe, la surveillance du receveur et du greffon est primordiale. En effet la pression sanguine du receveur est à contrôler, car une chute de pression peut conduire à une nécrose tubulaire aiguë. Le receveur peut également subir une obstruction urinaire pouvant être prise en charge chirurgicalement. L'équipe médicale est également attentive aux risques d'infection. Enfin le rejet du greffon est une complication qui peut survenir à n'importe quel moment après la transplantation. Il existe trois types de rejet qui se distinguent par les mécanismes immunologiques mis en jeu.

1. LES ETAPES DU REJET.

C'est principalement la réponse immunitaire à médiation cellulaire, contre les antigènes du CMH exprimés sur le greffon, qui est mise en cause lors du rejet. Deux étapes se succèdent lors du rejet : la phase de sensibilisation et l'étape effectrice de destruction du greffon.

Ces deux étapes sont schématisées dans la figure suivant.

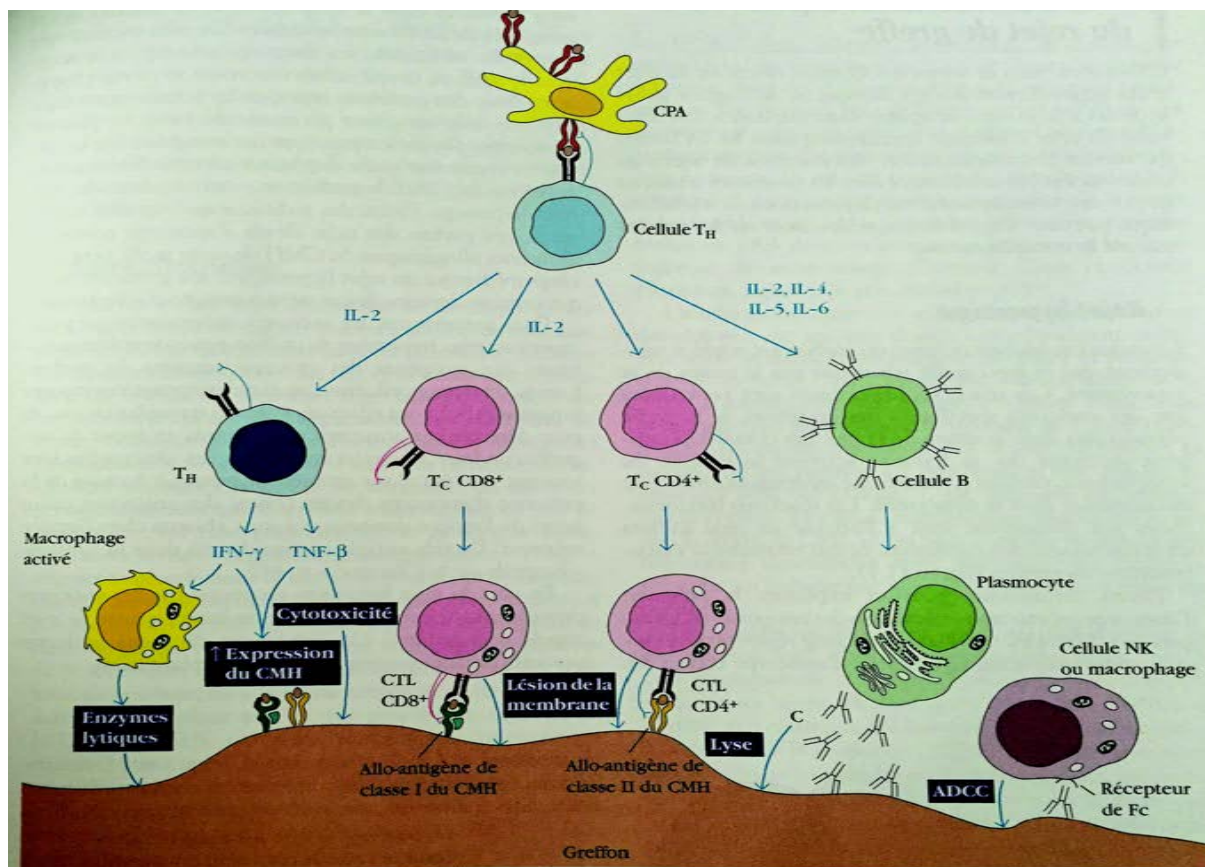


FIGURE 5 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES SYSTÈMES DE REJET DE GREFFE. (KUBY J, KINDT T, GOLDSBY R *et al.*, 2008)

A. PHASE DE SENSIBILISATION.

Selon la cellule qui présente les antigènes, on distingue deux types d'alloréactivité. La présentation est dite **directe** lorsque ce sont les cellules du donneur qui présentent les antigènes et elle est dite **indirecte** quand ce sont les cellules du receveur qui présentent les antigènes.

Les tissus greffés contiennent des cellules dendritiques qui expriment les antigènes du CMH du donneur. Lorsque les antigènes HLA du donneur sont communs à ceux du receveur, ces cellules présentatrices d'antigènes migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles activent les lymphocytes T helper (LTH_0). Ces derniers se différencient alors en LTH_1 qui sécrètent diverses cytokines. Les cellules dendritiques présentent également les antigènes du CMH de classe I aux lymphocytes T CD8 qui se différencient en lymphocytes T cytotoxiques.

La présentation indirecte est médiée par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur qui internalisent les molécules du CMH du donneur (les antigènes HLA du donneur différents de ceux du receveur). Les peptides issus des molécules HLA sont alors présentés aux lymphocytes T.

B. ETAPE EFFECTRICE.

Ce sont principalement les cytokines qui sont responsables de cette étape. La production de cytokines (IL-2, IFN- γ , TNF- α) par les cellules TH₁ favorise l'infiltration des cellules T et des macrophages dans le greffon. Les interférons α , β et γ , les TNF- α et β augmentent l'expression des molécules de classe I du CMH, tandis que l'IFN- γ agit sur l'expression des molécules de classe II du CMH. Les lymphocytes T cytotoxiques et les LTH₁ se rendent au niveau du greffon, dans le cas des premiers pour exercer leur action cytotoxique et les seconds pour activer l'action des macrophages.(GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003) Les deux étapes sont schématisées dans la figure 5.

La figure suivante schématise la migration des cellules présentatrices d'antigène, la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T ainsi que les mécanismes cellulaires qui se mettent en place à la suite de cette reconnaissance.

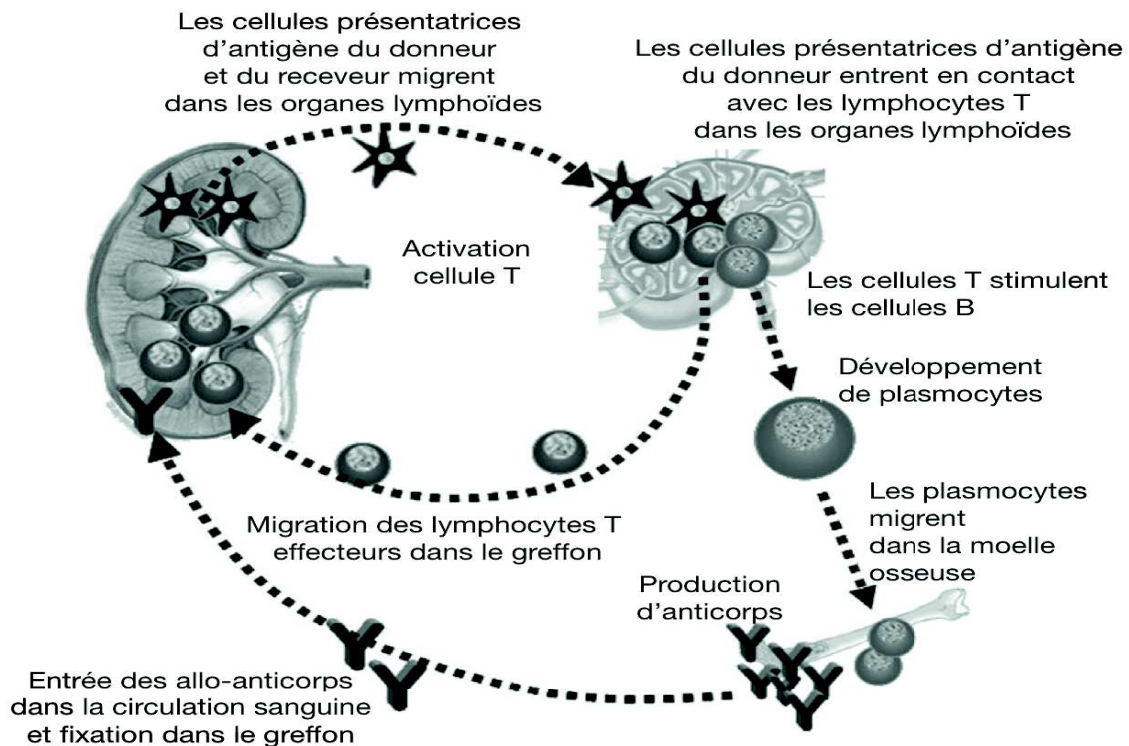


FIGURE 6 : LA RÉPONSE IMMUNITAIRE PENDANT LE REJET D'ALLOGREFFE RÉNALE.
(EINECKE G, HALLORAN F 2009)

Les mécanismes d'activations cellulaires peuvent être découpés selon trois signaux.

Le premier signal se met en place lorsque les molécules HLA (antigènes du donneur) sont reconnues par le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR). Cette association entraîne l'activation de la phospholipase C γ (PLC γ) qui associée au phosphatidyl inositol biphosphate (PIP₂) entraîne son clivage en inositol triphosphate (IP₃) et en diacylglycerol (DAG). L'association de l'IP₃ avec les récepteurs cytoplasmiques et du réticulum endoplasmique, entraîne la libération de calcium. Ce dernier se fixe sur la calmoduline et le

complexe ainsi formé se lie à la calcineurine A. La calcineurine A est une protéine phosphatase qui induit la formation du facteur nucléaire T activé (NFAT_n). Le DAG permet la migration du facteur NF-KB vers le noyau après une dissociation de ce facteur de son inhibiteur. Les facteurs ainsi transloqués au niveau du noyau des lymphocytes lèvent les mécanismes qui répriment la transcription des gènes des cytokines. La synthèse des cytokines est donc mise en place et en particulier celle de l'interleukine 2 (IL2). Les facteurs de transcription activent également l'expression de la molécule de costimulation lymphocytaire CD154, récepteur du ligand CD40, ainsi que de la chaîne alpha (CD25) du récepteur de l'IL2. La molécule CD154 active la cellule présentatrice d'antigène, induisant alors une augmentation de l'expression des molécules CD80 et 86. La liaison des molécules CD28 exprimées à la surface des lymphocytes avec les molécules CD80 et 86 situées sur les CPA permet d'induire *le second signal*.

Celui-ci consiste en un renforcement du signal transmis par le lymphocyte T par une activation de l'AP-1 qui s'associe à NFAT pour activer les gènes de l'IL2 et de son récepteur. Les cytokines s'associent alors à leurs récepteurs, en particulier l'IL2, ce qui constitue *le troisième signal*. La prolifération cellulaire est alors induite, ainsi que l'expression des gènes antiapoptotiques et la production de cytokines et de chémokines.

Le schéma suivant reprend les trois signaux ainsi que l'action des immunosuppresseurs.

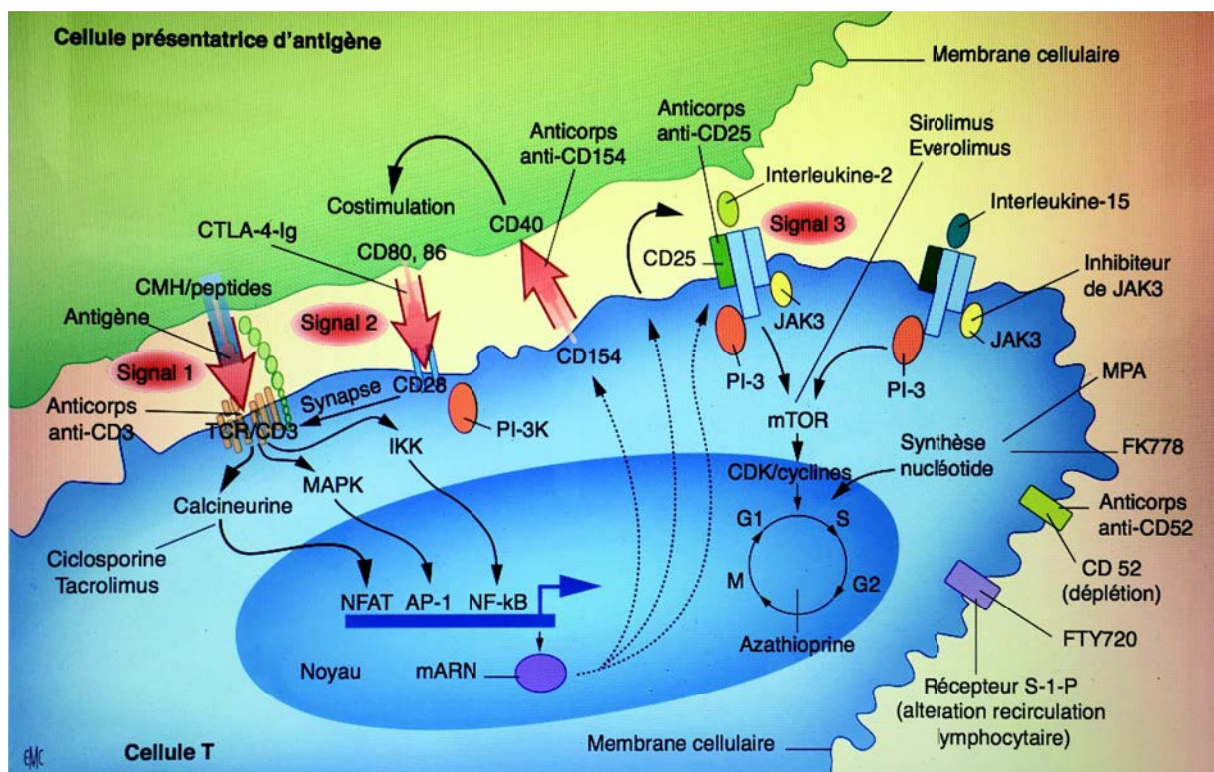


FIGURE 7 : REPOSE IMMUNITAIRE ET SITES D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

(BRICHART N, BRUYERE F, BUCHLER M 2015)

2. REJET HYPERAIGU.

Le rejet hyper aigu se manifeste généralement quelques minutes ou quelques heures après la revascularisation de l'organe. Les acteurs du rejet sont des anticorps préformés chez le receveur. Ceux-ci réagissent contre les molécules HLA de classe I du donneur différentes de celles du receveur et présentes au niveau du rein transplanté. Cette interaction active le système du complément. Il s'en suit un afflux de leucocytes, une agrégation plaquettaire aboutissant à une obstruction des vaisseaux sanguins. Il n'y a pas de traitement, le rein doit être retiré chirurgicalement. Ces anticorps peuvent être présents chez le receveur à la suite de transfusions sanguine répétées, de grossesses, d'une greffe antérieure. Les techniques de détection de ces anticorps chez le receveur avant la transplantation permettent d'éviter ce type de rejet. C'est donc une réaction très rare(CHAPEL H, HAENEY M, MISBAH S, SNOWDEN N 2004)(GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003).

3. REJET AIGU.

Contrairement au rejet hyper aigu, le rejet aigu se manifeste quelques semaines à quelques mois après l'intervention. Il est dû à une activation et une prolifération des cellules T qui aboutissent à une infiltration du greffon par les macrophages et les lymphocytes. Si ce type de rejet est diagnostiqué précocement, les lésions rénales peuvent être prévenues en administrant des corticoïdes (prednisolone) à forte dose par voie parentérale en 1^{ère} intention ou des anticorps antilymphocytaires monoclonaux (basiliximab) ou polyclonaux (thymoglobuline) en 2^{ème} intention. Face à un rejet très résistant, le traitement se fait par tacrolimus(CHAPEL H, HAENEY M, MISBAH S, SNOWDEN N 2004)(GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003)(TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013).

4. REJET CHRONIQUE.

Il se manifeste des mois ou des années après la transplantation en raison d'une insuffisance rénale et d'une hypertension artérielle qui induit un épaissement de la membrane basale glomérulaire, une fibrose interstitielle et la prolifération des cellules endothéliales. D'autres causes peuvent conduire au rejet chronique : la néphrotoxicité des traitements immunosuppresseurs, des pyélonéphrites aiguës à répétition, une protéinurie abondante, des infections. L'utilisation des immunosuppresseurs permet d'augmenter la survie du greffon(JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K, LEGENDRE C 2011)(CHAPEL H, HAENEY M, MISBAH S, SNOWDEN N 2004) (GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B 2003).

IV. PREVENTION DES REJETS D'ALLOGREFFE.

Compte tenu des rejets lors des transplantations d'organe, trois types de tests d'histocompatibilité sont réalisés. Il s'agit de :

- typer les molécules HLA du donneur et du receveur ;
- rechercher les allo-anticorps anti-HLA et de les identifier chez le receveur ;
- effectuer le test du « cross-match ».

Le typage HLA du donneur est long à mettre en œuvre (environ 4h). Le « cross-match » entre donneur et receveur se réalise sur le sérum du jour de la transplantation ainsi que sur les sérums préalablement sélectionnés, correspondant aux divers pics d'immunisation (post transfusion, post greffe, post dialyse, post grossesse). En fonction du nombre de sérum à tester la durée du « cross-match » varie entre 4 et 8h.

1. TYPAGE HLA ET DEPISTAGE DES ANTICORPS ANTI-HLA.

Il s'agit d'identifier les antigènes incompatibles entre le donneur et le receveur du fait de la présence d'allo-anticorps anti-HLA chez le receveur. Le typage HLA minimum consiste à typer les gènes HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1. La technique de typage sérologique consiste à rechercher les antigènes présents à la surface des cellules à partir de divers anticorps anti-HLA de spécificité connue. Ce typage sérologique est contrôlé par une identification des gènes HLA à l'aide d'une technique de biologie moléculaire(CANDON S 2007)(KOLOPP-SARDA MN, MALCUS C, KOHLER C 2008).

2. CROSS-MATCH.

Ce test permet de détecter, à partir du sérum du receveur mis en contact avec les lymphocytes T et B du donneur, des anticorps préexistants chez le receveur. Si le sérum du receveur contient des anticorps anti-HLA qui réagissent contre les cellules du donneur, celles-ci vont être lysées. Si des anticorps anti-HLA d'isotype IgG spécifiques du greffon sont détectés, la transplantation est contre indiquée(CANDON S 2007)(KOLOPP-SARDA MN, MALCUS C, KOHLER C 2008).

3. LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.

Les médicaments immunosuppresseurs ont des indications multiples : maladies allergiques, maladies auto-immunes, prévention du rejet d'allogreffe, traitement du rejet d'allogreffe, traitement de la réaction du greffon contre l'hôte lors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, traitement du rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les médicaments immunosuppresseurs peuvent provoquer après administration prolongée une augmentation de la fréquence de certains cancers et leucémies. La fréquence de la

survenue de ces cancers augmente avec l'utilisation de fortes doses, une durée de traitement longue, l'association de plusieurs médicaments. La survenue de cancers viro-induits : lymphomes liés à la réactivation du virus Epstein-Barr, cancer du col de l'utérus associés aux papillomavirus, sarcomes de Kaposi via l'herpès virus 8, peut s'expliquer par la dépression des fonctions des cellules T ainsi que l'inhibition de la fonction NK (BACH JF 2012).

Les immunosuppresseurs limitent la prolifération cellulaire mise en jeu lors des réactions immunitaires et ce en agissant sur les trois signaux d'activation cellulaire.

Les différents signaux peuvent être schématisés pour mieux visualiser les sites d'action des immunosuppresseurs (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011) (HULIN A 2008).

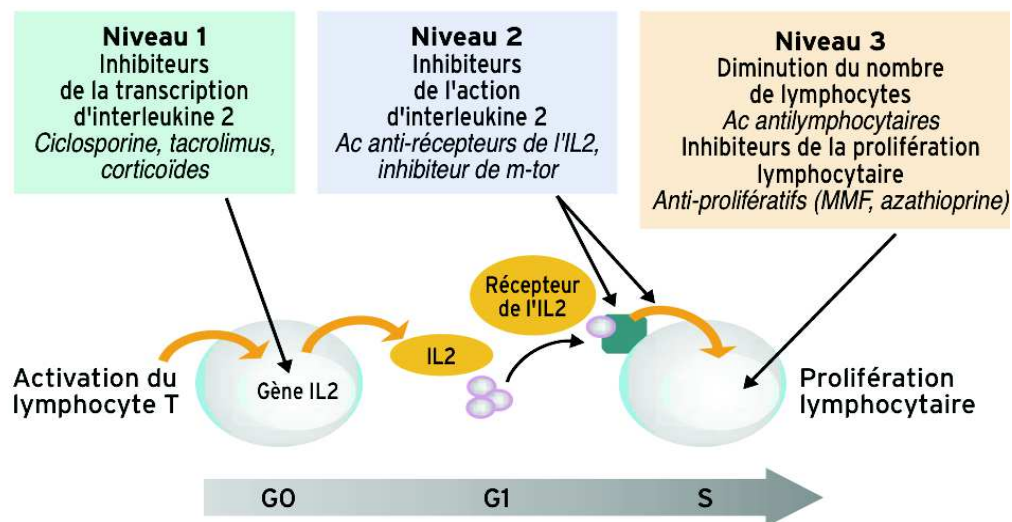


FIGURE 8 : MÉCANISME D'ACTION DES IMMUNOSUPPESSEURS (CAILLARD S, MOULIN B 2007).

MMF : mycophénolate mofétil ; Ac : anticorps ; IL : interleukine.

A. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPESSEURS.

La figure 7 située à la page 24 permet de visualiser l'action des immunosuppresseurs. Ceux-ci peuvent être classés en huit catégories ;

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®) et tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®). Ils bloquent la transduction intranucléaire secondaire au premier signal. La ciclosporine et le tacrolimus se fixent respectivement sur leurs récepteurs : la cyclophiline et la FK binding protein 12. Ce sont ces complexes qui se fixent sur la calcineurine et bloquent alors la production d'IL2 (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011) (HULIN A 2008) ;

- *les antagonistes de l'interleukine 2* : sirolimus (Rapamune®), évérolimus (Certican®). Ils se lient comme le tacrolimus à la protéine FKBP12, mais cette fixation n'a aucune action sur la calcineurine. Une fois l'évérolimus ou le sirolimus liés à la protéine, il se produit une inhibition de la prolifération cellulaire induite par les IL2, 3, 4, 6. Ils inhibent la sérine/thréonine kinase nommée mTOR, et bloquent l'activation lymphocytaire en empêchant le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011)(HULIN A 2008) ;
- *les anticorps monoclonaux* : basiliximab (Simulect®). C'est un anticorps anti-IL2 qui bloque le cycle de la prolifération lymphocytaire(HULIN A 2008) ;
- *les anti-métabolites* : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®). Ils ont pour cible la synthèse de l'ADN par des mécanismes d'action différents. L'azathioprine est un analogue des bases puriques qui s'incorpore dans l'ADN. Ce sont surtout les métabolites de l'azathioprine qui bloquent la synthèse de l'ADN. Son action est d'inhiber les fonctions lymphocytaires, la synthèse des anticorps et de diminuer les monocytes et granulocytes circulants. L'acide mycophénolique inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase. Les nucléotides à guanine ne peuvent donc pas être synthétisés, et la synthèse de l'ADN, dans les lymphocytes T et B, ne peut être faite. La prolifération des lymphocytes dépend de la synthèse des purines, alors que les autres cellules peuvent utiliser d'autres voies métaboliques de « sauvetage », les lymphocytes n'en sont pas capables. (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011)(HULIN A 2008) ;
- *les glucocorticoïdes naturels ou synthétiques* : prednisone (Cortancyl®) et méthylprednisolone (Médrol®). Ils diminuent l'expression des gènes codant pour les protéines régulatrices de la fonction immunitaire (IL2 et 6, l'interferon gamma, le TNF alpha, le facteur alpha de nécrose tissulaire, certaines molécules d'adhérences) en intervenant sur les facteurs de transcription (AP-1, NF-κB). Les corticoïdes peuvent également modifier la structure de l'ADN en entraînant un enroulement plus serré de ce dernier, ce qui empêche les facteurs de transcription de se fixer à leurs sites d'action(THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011)(HULIN A 2008);

- *les inhibiteurs du facteur alpha de nécrose tissulaire (TNF alpha)* : infiximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), certolizomab (Cimzia®). En se liant au TNF α ils inhibent son activité impliquée dans les réactions inflammatoires (TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013) ;
- *les agents alkylants* : cyclophosphamide (Endoxan®). Ils interagissent avec l'ADN et entraînent sa destruction. Ces traitements sont utilisés dans le conditionnement des greffes de cellules souches hématopoïétiques (THERIAQUE-Endoxan 2006) (THERIAQUE-Chloraminophene 2004) ;
- *les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires*: globulines anti lymphocytaires de lapin ou de cheval obtenues après immunisation contre les lymphocytes humains. Ils assurent la lyse des lymphocytes T par une opsonisation et la phagocytose de ces cellules. Une disparition des récepteurs à la surface des lymphocytes T, ainsi qu'une inhibition des phénomènes de transduction du signal et d'adhésion ont été notés (THERIAQUE-Thymoglobuline 2009) (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011) ;
- *les autres immunosuppresseurs* : methotrexate (Imeth®, Ledertrexate®, Metojet®, Novatrex®) inhibe la synthèse des acides nucléiques, par blocage de la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Léflunomide (Arava®) possède une action antiproliférative en inhibant une enzyme essentielle à la synthèse des bases pyrimidiques. Tocilizumab (Roactemra®) se lie au récepteur de l'IL6. Abatacept (Orencia®) inhibe la voie de costimulation des lymphocytes T. Anakinra (Kineret®) inhibe la liaison de l'IL1 sur son récepteur (TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013).

B. LES IMMUNOSUPPRESSEURS INDIQUES CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX.

Les médicaments immunosuppresseurs ont différentes indications. Les traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale sont les suivants : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, basiliximab, évérolimus, mycophénolate mofétil (VIDAL-Orthoclone s.d.) (TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013).

Le traitement immunosuppresseur en transplantation repose sur l'association de plusieurs médicaments et sur la diminution progressive des doses. Il permet la prévention des risques de rejet aigu à court terme et du rejet chronique et aigu à long terme.

Lors du traitement d'induction il y a mise en place d'un traitement médicamenteux constitué de plusieurs molécules. Les immunosuppresseurs sont utilisés à des doses moyennes. Les

associations classiques sont constituées de ciclosporine OU tacrolimus + azathioprine OU mycophénolate mofétil + corticoïdes + anticorps anti-lymphocytaires. La ciclosporine est débutée entre J5 et J21 pour limiter sa néphrotoxicité.

Les traitements d'entretien sont mis en place entre 3 et 6 semaines après l'intervention. Généralement on associe la ciclosporine OU le tacrolimus + mycophénolate mofétil + corticoïde. Après 6 mois il faut alléger au maximum le traitement soit en diminuant les doses, soit en éliminant un médicament (TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013).

Les autres traitements développés précédemment sont utilisés en cas de rejet aigu.

PARTIE 2 : LES INTERACTIONS ENTRE LES
ANTIBIOTIQUES ET LES
IMMUNOSUPPRESSEURS.

I. GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

On définit une interaction médicamenteuse lorsque l'action pharmacologique d'un médicament est modifiée lors de l'administration de ce médicament avec un autre. Elles peuvent être de trois types :

- *type pharmaceutique* : s'il y a incompatibilité physicochimique entre deux médicaments. Ce type d'interaction est à éviter ;
- *type pharmacodynamique* : les effets des deux médicaments sont additionnés, en synergie, ou antagonisés. Ce type d'interaction est dû aux mécanismes d'action des deux médicaments utilisés ensemble ;
- *type pharmacocinétique* : l'absorption, la distribution ou l'élimination d'un médicament sont modifiées lors de l'administration conjointe d'un autre médicament. Ce type d'interaction est à éviter.

1. GENERALITES SUR LE METABOLISME DES MEDICAMENTS.

Le type d'interaction qui nous intéresse est *le type pharmacocinétique* : il faut rappeler, pour le comprendre, le cheminement du médicament dans l'organisme. Celui-ci comprend quatre phases :

- *l'absorption* du médicament : correspond au cheminement du médicament de son site d'administration à la circulation générale. Concernant par exemple les médicaments administrés par voie orale, ceux-ci sont absorbés par franchissement de la barrière intestinale et après le passage hépatique. Pour traverser certaines membranes biologiques, il y a besoin de la présence de transporteurs, notamment la glycoprotéine P. Celle-ci effectue le rôle de pompe en permettant l'expulsion des médicaments et d'autres substances. On définit l'absorption d'un médicament par son aire sous la courbe qui correspond à l'aire sous la courbe des concentrations sériques ou plasmatiques du médicament en fonction du temps. Suite à l'absorption du médicament il reste dans la circulation générale la part du médicament disponible pour son activité thérapeutique ;
- *la distribution* : le médicament diffuse dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire. Dans le plasma le médicament se trouve sous deux formes. La forme liée aux protéines plasmatiques dont la principale est l'albumine. Cette forme constitue la réserve du principe actif, et celle-ci sera libérée progressivement. Cette forme de fixation dépend de la nature du principe actif. La deuxième forme est la forme libre. C'est la forme active et diffusible du principe actif. C'est sous cette forme que le médicament diffuse vers les tissus. On décrit la phase de distribution du médicament

à l'aide du volume de distribution, qui correspond à la répartition du médicament dans les tissus et organes ;

- *le métabolisme* : les médicaments subissent une transformation chimique (oxydation, réduction, hydrolyse, glucuroconjugaison) par l'organisme aboutissant à la formation de métabolites. En général ces métabolites sont alors inactifs, hormis pour les médicaments bioprécurseurs qui forment des métabolites actifs. Les principales enzymes permettant la transformation de la structure chimique du principe actif sont les isoenzymes de la famille du cytochrome P450 ;
- *l'élimination* : celle-ci est effectuée par diverses voies, notamment les voies urinaire, biliaire et pulmonaire. Cette phase peut être traduite par la demi-vie d'élimination du médicament correspondant au temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration d'un médicament dans le sang (TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013) (THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C 2011) (NEUMAN M 2006).

2. METABOLISME DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

Les immunosuppresseurs ne sont pas tous métabolisés par les mêmes protéines. Celles-ci sont décrites ici, avec leur implication dans la biotransformation de chaque immunosuppresseur.

A. LES ENZYMES DE LA FAMILLE DES CYTOCHROMES.

Les cytochromes P450 3A4 et 3A5 sont présents au niveau hépatique et intestinal. Ils interviennent dans le métabolisme de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus et l'évérolimus. Concernant l'acide mycophénolique les cytochromes produisent un métabolite mineur du MPA, le 6-O-déméthyl-MPA.

B. LES URIDINES DIPHOSPHATE GLUCURONOSYLTRANSFERASES.

L'UGT1A9 est responsable du métabolisme du MPA. Celle-ci se situe au niveau du rein, de l'intestin et du foie. Diverses études ont montré que cette voie métabolique est mineure pour le tacrolimus et la ciclosporine. Concernant le sirolimus et l'évérolimus, aucune métabolisation par les UGT n'est à noter.

C. LES GLYCOPROTEINES P.

Le rôle des glycoprotéines P est de transporter les substances exogènes et endogènes de la cellule vers le milieu extra-cellulaire. Elles sont présentes au niveau du rein, de l'intestin et du foie où elles permettent de rejeter les substances respectivement dans les urines, la lumière intestinale et la bile. Elles jouent un rôle dans le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine et de la mTOR en limitant leur absorption au niveau intestinal. Au niveau rénal,

les glycoprotéines P participent à l'élimination urinaire du sirolimus, de l'évérolimus, du tacrolimus et de la ciclosporine.

D. MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN 2.

C'est une protéine de transport se situant au niveau du foie, du rein et de l'intestin. Elle participe à l'élimination biliaire du MPAG et de l'acide MPAG. De faibles quantités de MPAG sont détectées dans les selles, le reste redonne du MPA par l'action des bactéries intestinales. Le MRP2, avec la P-gp, permet l'excrétion biliaire de la ciclosporine et de ses métabolites. Pour le tacrolimus et les inhibiteurs de la mTOR, aucune action de la MRP2 n'est à noter.

E. ORGANIC ANION TRANSPORTEUR PEPTIDE.

Au niveau hépatique le MPAG est un substrat des transporteurs OATP. Le MPAG serait capturé par ces protéines et alimenterait le cycle entéro-hépatique du MPA. La ciclosporine et le sirolimus inhibent ces protéines, tandis que le tacrolimus n'interagit pas avec ces protéines (WOILLARD JB 2011).

3. ROLE DES CYTOCHROMES DANS LE METABOLISME DES ANTIBIOTIQUES.

Le cytochrome P450 est un ensemble d'isoenzymes dont une trentaine a été identifiée. Ils sont situés au niveau des hépatocytes et des entérocytes. Quatre sont impliquées dans le métabolisme de la plupart des médicaments : il s'agit du CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4. Les immunosuppresseurs sont des substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Lorsqu'un inducteur enzymatique stimule ce mécanisme, le métabolisme des médicaments est accéléré ce qui diminue leur activité thérapeutique, ou conduit à l'augmentation de leurs effets secondaires. Inversement, lorsqu'un inhibiteur enzymatique stimule le cytochrome, le métabolisme du médicament est ralenti, ce qui augmente son activité ainsi que ses effets indésirables. Il est fréquent que deux médicaments ayant une forte affinité pour les cytochromes, administrés concomitamment, entrent en compétition lors de la fixation sur le cytochrome. Les cytochromes sont responsables du métabolisme oxydatif des médicaments (réactions d'oxydation, de réduction, ou d'hydrolyse du médicament entraînant la formation de métabolites actifs ou non).

Concernant le métabolisme des antibiotiques lipophiles (comme les macrolides, les phénicolés, les rifamycines, l'isoniazide) il s'effectue en deux phases. La première est la phase de métabolisme oxydatif décrite précédemment, la seconde est constituée des réactions de conjugaison rendant les métabolites plus hydrosolubles.

Les tableaux suivant classent les antibiotiques métabolisés ou non par les cytochromes.

TABLEAU II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES MÉTABOLISÉS OU NON PAR LES CYTOCHROMES (NEUMAN M 2006).

Antibactériens	
<p><i>Antibactériens métabolisés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Acide fusidique (3A4) — Acide nalidixique* — Clindamycine, Lincomycine (3A4) — Chloramphenicol (3A4, 2C9) — Dapsone (3A4, 2C9, 2 E1) — Doxycycline, minocycline* — Flumequine* — Isoniazide (2 E1) — Macrolides (3A4) : <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycine • Erythromycine • Josamycine • Miocamycine • Télithromycine — Nitroimidazoles (3A4, 2C9) — Péfloxacin (3A4) — Pyrazinamide (3A4) — Rifabutine, Rifampicine (3A4) — Sulfamides (3A4, 2C9, 2 E1) (Sulfaméthoxazole, Sulfadiazine) — Synergistines (3A4) <p>* On ne possède pas d'informations précises sur les cytochromes responsables de leur métabolisme</p>	<p><i>Antibactériens non (ou peu) métabolisés ou en dehors des cytochromes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Acide pipémidique — Aminoglycosides (tous) — Aztréonam — Carbapénèmes — Céphalosporines (à l'exception du cefotaxime) — Clofazimine — Colistine - Polymyxine B — Daptomycine — Fluoroquinolones : <ul style="list-style-type: none"> • Gatifloxacine • Levofloxacine • Ofloxacine • Sparfloxacine • Moxifloxacine (glycuro et sulfoconjugaion en dehors des cytochromes) — Linézolide (métabolisme non enzymatique) — Fosfomycine — Macrolides : <ul style="list-style-type: none"> • Azithromycine • Dirithromycine • Spiramycine — Nitrofurantoïne — Nitroxoline (conjugaion directe, en dehors des Cytochromes) — Péniciline G, uréidopénicillines, carboxypénicillines, ampicilline — Teicoplanine — Tétracycline, Tigécycline — Thiamphénicol — Triméthoprime (conjugaion directe), en dehors des Cytochromes — Vancomycine

Nous allons décrire les principaux antibiotiques généralement responsables des interactions médicamenteuses :

- *les inhibiteurs des CYP* (correspondent à une ASC du substrat augmentée au moins d'un facteur 2) sont l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine de la famille des macrolides pour les CYP 3A4 et 3A5, et la ciprofloxacine pour le CYP A12 ;
- *les inducteurs des CYP* sont la rifampicine et la rifabutine pour les CYP 3A4 et 3A5 et la rifampicine seulement pour les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 1A2 ;
- *les inhibiteurs de la glycoprotéine P* : érythromycine, clarithromycine ;
- *les inducteurs de la glycoprotéine P* : rifampicine, rifabutine.

(TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R 2013)(NEUMAN M 2006)(LEVEQUE D, LEMACHATTI J, NIVOIX Y, COLIAT P, SANTUCCI R, UBEAUD-SEQUIER G, BERETZ L, VINZIO S 2010).

II. RELEVÉ DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

D'après la publication de Bruno Charpiat et al : « Les facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses », les ouvrages répertorient les interactions médicamenteuses (Dictionnaire Vidal®, le supplément « interactions médicamenteuses » de la revue Prescrire, Thériaque, le thésaurus de l'ANSM) « apportent, à des degrés variables, des précisions quant à la nature de l'interaction, ses conséquences potentielles et la conduite à tenir ». Dans cette publication les auteurs cherchent à relater les difficultés du praticien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions face aux interactions médicamenteuses. Pour cela, ils supposent que les professionnels de santé prennent comme source les RCP Vidal® et Thériaque, et le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Les auteurs comparent différents travaux concernant le relevé d'interactions médicamenteuses. Ces études se font à partir des RCP, des documents d'agence gouvernementale, des publications et des bases de données scientifiques. Les exemples qui suivent permettent de se rendre compte que les données ne sont pas les mêmes dans tous les documentaires et que le choix des sources consultées, lors de l'analyse des prescriptions, a une conséquence sur la détection de l'interaction :

- absence d'une interaction dans une des sources (RCP et Thésaurus), ou mise en évidence de l'interaction dans les deux sources mais pas avec les mêmes niveaux de sévérité ou avec des conduites à tenir différentes. Discordance entre les RCP de spécialités équivalentes ou entre les chapitres d'une même RCP. Cette étude a été effectuée par Fusier sur 28 des nouveaux médicaments (sur 166) du 1^{ère} Février au 30 mai 2012 ;
- étude de 579 interactions comparées dans 3 bases de données d'interactions médicamenteuses. Des interactions sont absentes du RCP (16% environ). Dans 75%, celle-ci est présente seulement dans la RCP d'un médicament ;
- concernant les 20 antirétroviraux, environ 47% des interactions répertoriées (par diverses sources) sont mentionnées dans les RCP du Vidal®, dont 34% de manière moins précises ;
- une autre étude portant sur 40 molécules dans laquelle plus de 700 interactions ont été recensées, environ 25% été répertoriés dans la RCP du Vidal®, 50% provenait des revues scientifiques, et 25% d'autres sources documentaires.

Le libellé des interactions médicamenteuses est mentionné comme suit. Le Niveau « *contre-indication* » signifie que l'association est totalement interdite, et ce niveau ne doit pas être transgressé. Le Niveau « *déconseillée* » signifie que l'association est à éviter, sauf si le rapport bénéfice/risque est en faveur du bénéfice et sous surveillance étroite du patient. Le Niveau « *précaution d'emploi* » signifie qu'il est possible d'associer les médicaments en

respectant des recommandations pour éviter la survenue de l'interaction. Enfin, le *Niveau « à prendre en compte »* correspond souvent à l'addition des effets indésirables qui surviennent lors de ce type d'association.

Le risque lors de l'association d'un médicament avec des principes actifs appartenant à une classe médicamenteuse responsable d'interactions médicamenteuses, peut être le même (*via* le même mécanisme) et avoir des niveaux d'interactions différents. Ceci peut s'expliquer par la puissance inhibitrice ou inductrice différente de ces substances. De même, dans la conduite à tenir lors de l'association de deux médicaments il est précisé par exemple de diminuer « si possible » les posologies, or cette mention « si possible » est quelquefois embarrassante. Par exemple, lors de l'association de sel de fer avec les Fluoroquinolones, il est recommandé « si possible » de prendre ces médicaments à deux heures de distance, or si cette mention n'est pas respectée il peut y avoir un échec thérapeutique et une augmentation de résistance des souches par la diminution des concentrations actives de l'antibiotique (CHARPIAT B, ALLENET B, ROUBILLE R, ESCOFIER L, BEDOUCH P, JUSTE M, ROSE FX, CONORT O 2008).

III. LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LES IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISES EN TRANSPLANTATION RENALE.

Au CHRU Nancy-Brabois quelques patients transplantés ont été traités par des antibiotiques incompatibles avec leur traitement immunosuppresseur, ce qui a eu pour conséquence d'altérer leur fonction rénale. J'ai pu étudier quelques-uns de ces dossiers :

- cas 1 : femme de 32 ans, transplantée à l'âge de 20 ans. Son traitement immunosuppresseur se compose de Prograf® (tacrolimus) (2 doses de 3,5mg/j), Cellcept® (mycophénolate mofétil) (2 doses de 500mg/j) et de Cortancyl® (prednisone) (5mg un jour sur deux). Elle effectue un voyage en Nouvelle Calédonie et présente une toux avant, pendant et en rentrant de son voyage. Son médecin lui prescrit alors un traitement par *amoxicilline* qui sera relayé par de la *Pyostacine*® (pristinamycine). Ces deux antibiotiques n'ont aucun effet sur sa toux et la patiente présente alors une perte de poids, une altération de l'état général et une tachycardie. Lors de son arrivée au CHRU la patiente présente une créatininémie augmentée et des signes d'hémoconcentration. Un ECBU décèle la présence d'*Echerichia coli* et la patiente est alors traitée par *Monuril*® (fosfomycine/trométamol). Le Cellcept® et le Cortancyl® sont momentanément interrompus et la *Pyostacine*® est arrêtée définitivement. La toux de la patiente évolue favorablement et son traitement peut être repris quelques jours plus tard. Le puissant effet inhibiteur enzymatique de la

Pyostacine® diminue le métabolisme du Prograf® qui a forte dose a un effet néphrotoxique ;

- cas 2 : homme de 71 ans, transplanté à l'âge de 67 ans. Son traitement immunosuppresseur se compose de Prograf® (2 doses de 1mg/j), Cellcept® (2 doses de 500mg/j) et de Cortancyl® (5mg/j). Une infection ORL est traitée par *amoxicilline* et *Pyostacine*® pendant 5 jours. Comme précédemment l'augmentation des concentrations du Prograf® altère la fonction rénale ;
- cas 3 : femme de 59 ans, transplantée à l'âge de 54 ans. Traitée par Advagraf® (tacrolimus) (4mg/j) et Cortancyl® (5mg/j). Sa fonction rénale est altérée par la prise de Bi-profenid® (kétoprofène). Son médecin traitant met en place un traitement antibiotique à base de *Pyostacine*® pour prévenir une éventuelle surinfection bactérienne au niveau du moignon du membre inférieur. La patiente est amputée des deux membres inférieurs et celle-ci effectue seule ses pansements. La plaie du moignon gauche n'est pas inflammatoire. La *Pyostacine*® sera arrêtée quelques jours après sa mise en place. Ici c'est encore le même phénomène d'interaction qui a été décrit dans les deux cas précédents ;
- cas 4 : patient de 47 ans, transplanté à l'âge de 34 ans. Traité par Prograf® (2 doses de 0,5mg/j), Cellcept® (2 doses de 500mg/j) et Cortancyl® (5mg/j). Le patient est vu par son médecin pour une inflammation des muqueuses ORL. Le traitement préconisé se constitue alors de *Zithromax*® (azithromycine). Le jour de la visite à l'hôpital la créatininémie était stable, le patient présentait une récurrence de sa pathologie ORL. Il sera alors pris en charge par de l'*Augmentin*® (amoxicilline/acide clavulanique) pendant 7 jours. C'est l'effet inhibiteur enzymatique des macrolides qui est ici décrit avec l'azithromycine. En effet ce dernier inhibe les cytochromes P 450, enzymes responsables du métabolisme du Prograf®.

Un article publié par le centre régional de pharmacovigilance relate le fait qu'un néphrologue du CHRU de Nancy alerte sur les interactions entre la pristinamycine et la ciclosporine et le tacrolimus. Comme les taux des immunosuppresseurs sont augmentés par l'inhibition enzymatique qu'exerce la pristinamycine, la créatininémie est alors augmentée par toxicité de ces taux élevés d'immunosuppresseur. Cet article prend des exemples d'études:

- une cohorte de 16 patients transplantés de la moelle osseuse et traités par ciclosporine. Certains reçoivent de la pristinamycine associée à l'amphotéricine B pour une décontamination digestive, alors que d'autres ne reçoivent que l'amphotéricine B. Chez les patients sous pristinamycine, les ciclosporinémies sont plus élevées ;

- un patient transplanté rénal traité par tacrolimus a reçu un traitement par pristinamycine pour une infection à staphylocoque. En quatre jours, l'augmentation de la tacrolémie est significative. A l'arrêt du traitement antibiotique, la tacrolémie a diminué puis est revenue à la normale trois semaines après cet arrêt(CENTRE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE 2012).

Ces quelques cas montrent l'importance d'informer les prescripteurs et les pharmaciens sur les notions d'interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Dans un premier temps j'ai effectué une étude bibliographique dans le domaine des interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Ces dernières sont résumées dans le RCP de chacun des produits. En relevant ces interactions on se rend compte que les classifications de celles-ci sont différentes en fonction des bases de données consultées. Ici nous allons reprendre pour chaque immunosuppresseur les interactions notifiées dans les RCP des molécules ainsi que celles issues de diverses publications.

1. CICLOSPORINE.

A. LES ELEMENTS POUR COMPRENDRE LES INTERACTIONS AVEC LA CICLOSPORINE.

Après une administration par voie orale, la concentration maximale sanguine de ciclosporine est obtenue en une à deux heures. La ciclosporine est absorbée au niveau du duodénum et du jéjunum. Il existe une variabilité inter et intra individuelle observée dans la phase d'absorption d'environ 10 à 20%. La distribution se fait largement dans l'espace extravasculaire ce qui entraîne une forte concentration observée au niveau tissulaire. Dans le sang, les concentrations sont de l'ordre de 4 à 9% dans les lymphocytes, 5 à 12% dans les granulocytes, 41 à 58% dans les hématies et de 33 à 47% dans le plasma dans lequel la ciclosporine se lie à 90% aux protéines plasmatiques (principalement aux lipoprotéines). La ciclosporine est métabolisée, au niveau hépatique, en une quinzaine de métabolites. Ce sont les enzymes du cytochrome P450 3A4 qui sont responsables de ce métabolisme. Six pour cent de la dose administrée sont excrétés dans les urines, le reste est éliminé par voie biliaire(SAINT-MARCOUX F 2014),(VIDAL-Néoral 2013)

B. RELEVÉ DES INTERACTIONS ENTRE LA CICLOSPORINE ET LES ANTIBIOTIQUES.

Les antibiotiques ont été regroupés par famille.

I. LES BETA-LACTAMINES.

Les antibiotiques appartenant à la famille des Béta-lactamines peuvent être séparés en quatre groupes : les pénicillines, les céphalosporines, les pénèmes, les monobactames. Leur mode d'action est commun, en effet les Béta-lactamines agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation sur les enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane.

i Les pénicillines.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été établie entre les pénicillines et la ciclosporine.

ii Les Céphalosporines.

Dans les bases de données Vidal® et Thériaque®, aucune interaction entre les céphalosporines et la ciclosporine n'est mentionnée. En consultant le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le Guide pharmaco clinique 2013 et le livre « les interactions médicamenteuses » de la collection Porphyre, aucune interaction n'a été relevée non plus.

Shullo M.A et al décrivent dans leur publication datant de 2010 le cas d'un patient transplanté rénal atteint d'une pneumonie, traité par azithromycine 500mg IV et ceftriaxone 1g IV deux fois par jour. Après trois jours de traitement on observe une augmentation des taux de ciclosporine, les doses de l'immunosuppresseur sont alors diminuées de 50%. Pour ce cas, les auteurs ne mettent pas en cause l'azithromycine dans cette interaction, or l'inhibition des glycoprotéines P et/ou la compétition pour l'excrétion biliaire peuvent avoir contribué à l'augmentation des taux sanguins de ciclosporine. Concernant la ceftriaxone, son rôle n'est pas clairement défini mais il semble que cet antibiotique serait responsable de la diminution de l'excrétion de la ciclosporine et donc de l'augmentation de son taux sanguin. Deux autres cas sont notifiés dans cette publication, les deux patients sont des transplantés rénaux. Le premier est traité par ceftriaxone IV 1g par jour pour une pneumonie et le second est traité pour une bactériémie à *Streptococcus faecalis* par gentamycine 40mg et ceftriaxone 1g. Dans ces deux cas, les taux sanguins de ciclosporine ont fortement augmenté, atteignant des doses toxiques. Lors de l'arrêt du traitement par ceftriaxone les taux de ciclosporine sont revenus à la normale chez ces deux patients. Les hypothèses énoncées concernant cette interaction sont les suivantes : la ceftriaxone inhiberait les enzymes du cytochrome P450, ou la ceftriaxone entrerait en compétition avec la Ciclosporine dans l'excrétion biliaire de ces métabolites. Les auteurs recommandent une surveillance des taux de Ciclosporine lors de son association avec la ceftriaxone (SHULLO M.A, SCHONDER K, TENTEBERG J.J 2010).

iii Les pénèmes.

Comme pour les pénicillines, aucune interaction n'est notée entre les pénèmes et la ciclosporine.

iv Les monobactames.

Il n'y a qu'une molécule dans cette famille : l'Azactam® (aztreonam).

Aucune interaction n'est mentionnée avec cette molécule.

II. LES FLUOROQUINOLONES.

Les molécules appartenant à cette famille d'antibiotiques agissent en inhibant l'ADN topoisomérase.

Dans les RCP et les ouvrages consultés, aucune interaction n'est notée entre les fluoroquinolones et la ciclosporine.

Deux publications relatant l'utilisation de la ciprofloxacine avec la ciclosporine concluent toutes les deux à l'absence d'interaction entre la ciprofloxacine et la ciclosporine (KRUGER H.U, SCHULER U, PROKSCH B, GOBEL M, EHNINGER G 1990) (ELSTON R.A, TAYLOR J 1988).

L'ofloxacine a été utilisé pour traiter un patient, transplanté d'un rein, atteint d'une infection urinaire. *Kruger et al* ainsi que *Elston et al* concluent à une efficacité de l'ofloxacine pour traiter les infections urinaires ainsi qu'à une absence d'interaction médicamenteuse avec la ciclosporine (VIDAL-Néoral 2013).

La ciclosporine a été commercialisée au départ sous forme d'une préparation huileuse (Sandimmun®). Avec cette forme l'absorption intestinale, dépendante de la bile, était mauvaise. De plus il y avait une variabilité intra et inter-individuelle. La commercialisation de la ciclosporine sous forme de microémulsion (Néoral®) a permis d'augmenter la biodisponibilité, car il n'y a pas d'action de la bile ou des enzymes intestinales (ANSERMOT N 2004).

Des études ont été effectuées sur la biodisponibilité de la ciclosporine sous forme huileuse lors de l'administration de lévofloxacine. Dans cet article, les auteurs étudient l'interaction entre la ciclosporine sous forme de microémulsion et la lévofloxacine.

Les immunoessais, permettant de quantifier la ciclosporine après administration concomitante avec la lévofloxacine, mettent en jeu la réaction immunitaire antigène-anticorps. Cette étude est faite avec l'utilisation d'anticorps anti-ciclosporine polyclonaux et monoclonaux. Les premiers reconnaissent la ciclosporine et ses métabolites, les seconds reconnaissent seulement la ciclosporine de manière non spécifique (ANSERMOT N 2004).

Les résultats de cette étude sont résumés dans la figure 9.

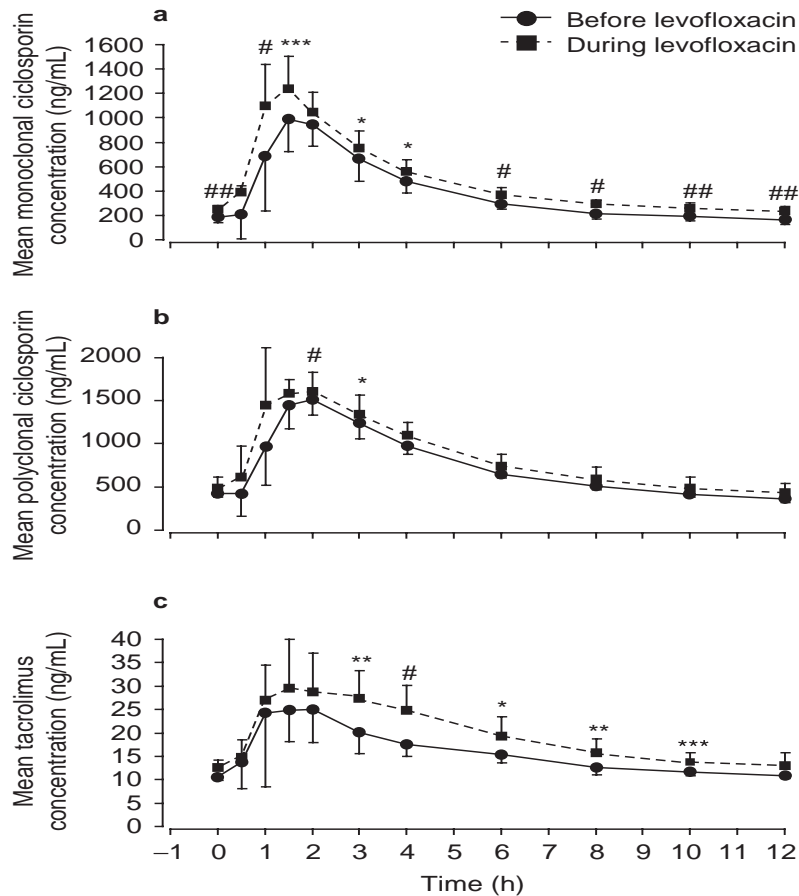


FIGURE 9 : LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA CICLOSPORINE AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR LEVOFLOXACINE (FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V 2006).

courbe des concentrations sanguines en fonction du temps de (a) : cyclosporine monoclonal (b) : cyclosporine polyclonal (c) : tacrolimus après et durant l'administration de lévofloxacine.

On observe que tous les paramètres du dosage de la cyclosporine à partir d'anticorps monoclonaux ont augmenté lors de l'administration de lévofloxacine. A partir du dosage de cyclosporine avec les anticorps polyclonaux, on observe une diminution significative seulement de la concentration maximale. Ces résultats permettent de conclure à une diminution de la formation de métabolites de la cyclosporine lors de l'association avec la lévofloxacine. Les anticorps polyclonaux fixent la cyclosporine et ses métabolites, la même concentration de cyclosporine est fixée avec les anticorps monoclonaux et polyclonaux. Le changement de concentration résulte donc d'une diminution des métabolites de la cyclosporine sur les anticorps polyclonaux. Il y a donc en présence de lévofloxacine une diminution du métabolisme de la cyclosporine.

En conclusion la cyclosporine peut être associée aux fluoroquinolones. Cependant il convient de surveiller la concentration de cyclosporine lors de son association avec la lévofloxacine.

III. LES AMINOSIDES.

Les aminosides inhibent la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome bactérien.

Ce sont des antibiotiques qui s'éliminent quasiment exclusivement au niveau rénal et qui sont néphrotoxiques.

C'est cette toxicité rénale qui est mentionnée dans la base de données Vidal®. L'association des aminosides et de la ciclosporine est à prendre en compte. Le même niveau d'interaction est notifié dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. La base de données Thériaque® ne mentionne pas cette association, il en est de même pour le guide des interactions médicamenteuses Porphyre et le guide pharmaco clinique.

IV. LES TETRACYCLINES.

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été relevée entre les tétracyclines et la ciclosporine dans les bases de données Vidal®, Thériaque®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le guide pharmaco clinique ainsi que le livre des interactions médicamenteuses des éditions Porphyre.

En revanche une publication de Stumpf A. et al de 2009 relate la situation clinique suivante : une femme transplantée d'un rein depuis cinq ans a été traitée par tigécycline pour une infection des voies urinaires causée par *E. Coli* BLSE et *S. Epidermidis*. On note une augmentation de la concentration sérique de ciclosporine ainsi que du taux de créatinine. Ces informations sont rapportées dans la figure 10.

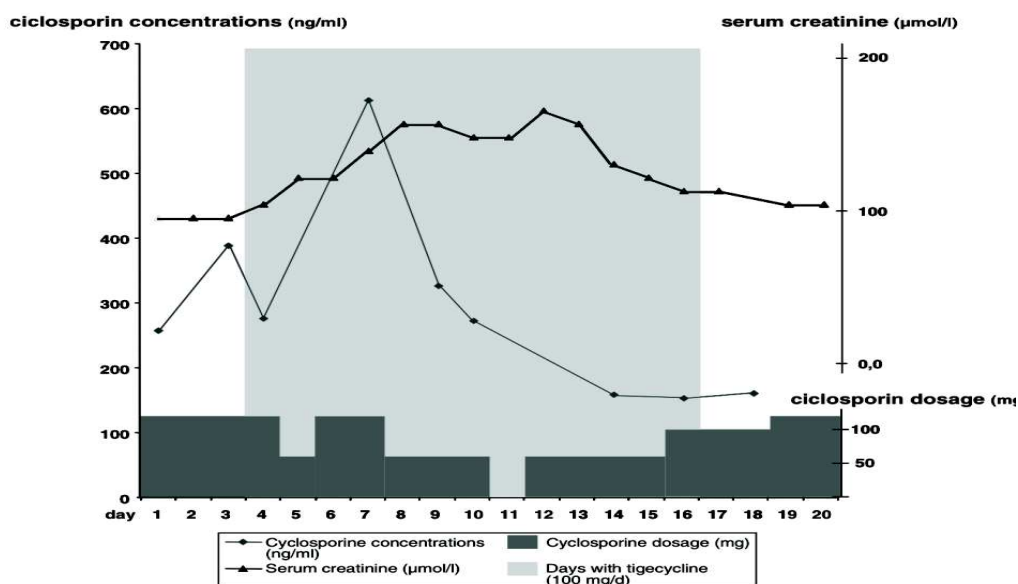


FIGURE 10 : CONCENTRATIONS DE CICLOSPORINE ET CRÉATININÉMIE PENDANT L'ADMINISTRATION DE TIGECYCLINE (STUMPF AN, SCHMIDT C, HIDDERMANN W, GERBITZ A 2009).

On note que les concentrations sériques de ciclosporine pendant le traitement par tigécycline par voie intraveineuse ont augmentée. La néphrotoxicité de la ciclosporine conduit à l'augmentation de la créatininémie. La dose de ciclosporine de 120mg a été diminuée de 50% le 5^{ème} jour et les jours 8, 9 et 10. Le 11^{ème} jour il n'y a pas eu d'administration de ciclosporine. Les jours 12 à 15, 50mg de ciclosporine ont été administrés, les jours 16 à 18, 100mg et les jours 19 et 20 120mg. L'éradication des bactéries est à noter à la suite du traitement anti-infectieux. On peut conclure à partir de ces résultats à une interférence entre la tigécycline et la ciclosporine conduisant à une augmentation des concentrations sériques de Ciclosporine. Soixante et onze à quatre-vingt-neuf pourcent de la tigécycline se lie aux protéines plasmatiques. L'élimination de la tigécycline est principalement faite par la bile (59%). L'élimination secondaire est faite par les reins et la glucuronidation. Une étude *in vitro* a montré que la tigécycline n'inhibe pas le cytochrome P450, or son influence sur ce cytochrome ne peut être exclue *in vivo* (STUMPF AN, SCHMIDT C, HIDDERMANN W, GERBITZ A 2009).

L'augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine suggère une augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine. Deux hypothèses sont énoncées dans un article relatant le cas précédent. Tout d'abord du fait de l'excrétion de la tigécycline dans la bile, celle-ci se lierait aux glycoprotéines P intestinales, empêchant la fixation de la ciclosporine sur ces glycoprotéines ce qui augmenterait alors la biodisponibilité de l'immunosuppresseur. Dans un second temps, la ciclosporine est connue pour subir elle aussi une excrétion biliaire, une compétition de cette excrétion entre les deux molécules et/ou une inhibition de l'excrétion biliaire de la ciclosporine par la tigécycline peuvent être envisagées. La première

hypothèse pourrait alors être remise en question car la digoxine, fortement métabolisée par les glycoprotéines P, n'interagit pas avec la tigécycline. Un autre travail a mis en évidence l'implication des glycoprotéines P apicales pour le métabolisme de la digoxine. De ce fait la tigécycline peut ne pas influencer ces glycoprotéines apicales et donc ne pas influencer l'absorption de la digoxine(SRINIVAS N R 2009).

Ces deux articles mettent en évidence l'interaction entre la tigécycline et la ciclosporine même si le mécanisme de celle-ci n'est pas clairement élucidé. Les taux de ciclosporine, augmentés lors de cette association, doivent donc être étroitement surveillés.

V. LES MACROLIDES ET APPARENTES.

Cette famille d'antibiotiques agit comme la précédente en inhibant la synthèse protéique, mais la fixation se fait sur la sous-unité 50S du ribosome.

Dans Vidal®, Thériaque®, ainsi que dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, les antibiotiques suivants sont à associer avec la ciclosporine en prenant des précautions d'emploi :

- azithromycine ;
- josamycine ;
- midécamycine ;
- roxithromycine ;
- pristinamycine.

L'association de ces antibiotiques avec la ciclosporine entraîne une augmentation de la ciclosporinémie ainsi que de la créatininémie. Cette interaction s'explique par le fait que ces antibiotiques inhibent le métabolisme hépatique de la ciclosporine. Si l'association est obligatoire, le dosage de la ciclosporine ainsi que le contrôle de la fonction rénale doivent être effectués. Une adaptation de posologie de la ciclosporine doit être effectuée pendant et après l'arrêt de l'association médicamenteuse.

La clindamycine est à utiliser avec précaution en association à la ciclosporine d'après la base de données Thériaque® et le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. L'association entraîne une diminution des concentrations sanguines de la ciclosporine. Le mécanisme d'action de cette interaction n'est pas connu. Le contrôle des dosages sanguins de ciclosporine doit être effectué.

L'association de la ciclosporine avec la télithromycine est classée comme déconseillée par le guide pharmaco clinique et les bases de données Vidal® et Thériaque® ainsi que par l'ANSM. Une augmentation de la ciclosporinémie est observée, et ce par une diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine par la télithromycine. Comme pour toutes les associations des macrolides avec la ciclosporine, le contrôle de la fonction rénale et des concentrations de ciclosporine sont à effectuer.

La clarithromycine est déconseillée avec la ciclosporine, d'après le guide pharmaco clinique 2013, Vidal®, Thériaque® et l'ANSM.

Enfin l'érythromycine est citée par toutes les bases de données. L'association avec la ciclosporine est déconseillée. Une augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine ainsi que de la créatininémie est observée lors de l'association de ces deux molécules. Le mode d'action de cette interaction médicamenteuse est une inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine par l'érythromycine. Le contrôle de la ciclosporinémie ainsi que de la fonction rénale est recommandé pendant et après l'arrêt de l'antibiotique.(FAURE S 2008)

Tous les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques, mais la puissance inhibitrice des molécules est différente. Cette variété d'action inhibitrice pourrait être due aux différentes structures chimiques des macrolides et apparentés. Ils sont tous composés d'un macrocycle lactonique constitué de 14, 15 ou 16 atomes selon les molécules. La télithromycine est composée d'un groupement cétonique.

Kessler M et al décrivent en 1986 une interaction entre l'érythromycine et la ciclosporine(FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V 2006). Un homme de 49 ans transplanté en 1984 pour la deuxième fois à partir d'un rein de donneur décédé est traité par ciclosporine et prednisone. Quatre mois après la transplantation le patient présente une infection respiratoire due à *Legionella pneumophila*. Le traitement initial comprend l'amoxicilline à 6g par jour, pendant deux jours. Puis l'amoxicilline a été remplacé par l'érythromycine par voie orale à la dose de 4g/jour. La dose a ensuite été diminuée à 3g/jour au 8^{ème} jour et à 2g/jour au 12^{ème} jour en raison de l'apparition de surdité partielle et d'acouphènes. On observe des changements au niveau des concentrations plasmatiques de ciclosporine au cours du traitement par érythromycine. Ces changements sont représentés dans la figure 11.

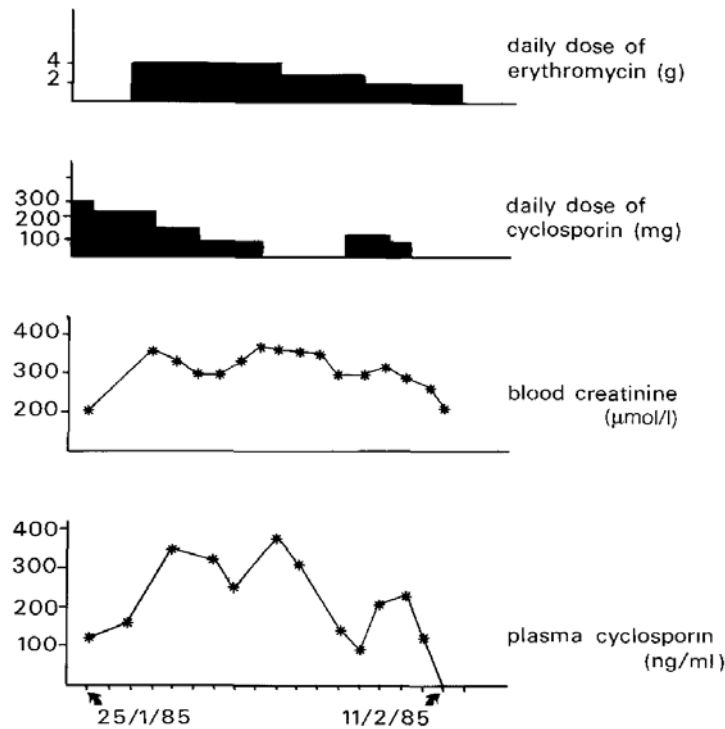


FIGURE 11 : CONCENTRATIONS SANGUINES ET PLASMATIQUES DE L'ÉRYTHROMYCINE ET DE LA CICLOSPORINE LORS DE LEUR ASSOCIATION (KESSLER M, LOUIS J, RENOULT E, VIGNERON B, NETTER P 1986).

On observe une augmentation de la concentration plasmatique de cyclosporine même lorsque la dose de cyclosporine est diminuée. Le pic de concentration plasmatique est atteint juste avant l'arrêt de la cyclosporine. L'érythromycine est un inhibiteur des fonctions hépatiques, il modifie sans doute l'élimination hépatique de la cyclosporine.

S.K Gupta *et al* en 1989 relatent dans leur publication les différents articles exposant une interaction entre l'érythromycine et la cyclosporine. Ils en concluent que ces différentes publications n'ont étudié que l'interaction avec une administration orale de la cyclosporine. Le but de leur étude est donc d'élucider l'interaction lors de l'administration de la cyclosporine par voie orale et intra-veineuse. Cinq hommes et 1 femme transplantés d'un rein ont été inclus dans l'étude. L'étude s'effectue en deux phases : la phase A comprend l'administration de la cyclosporine seule les jours 1 et 2 de l'étude, et la phase B est la phase pendant laquelle on administre la cyclosporine et l'érythromycine à 500mg. Les résultats sont présentés dans la figure 12.

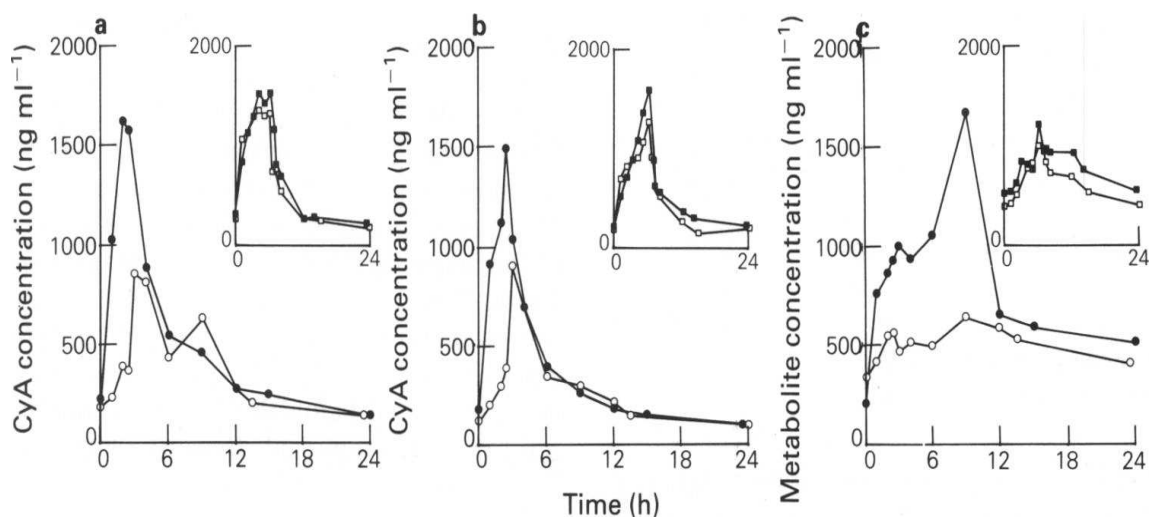


Figure 1 Concentration of cyclosporin in whole blood (a) and in plasma (b) and concentration of metabolite 17 in whole blood (c) with time after intravenous (inset) and oral administration of cyclosporin before (\square , \circ) and during (\blacksquare , \bullet) erythromycin co-administration in patient 6.

FIGURE 12 : CONCENTRATION CICLOSPORINE DANS LE SANG TOTAL (A), PLASMA (B), DU METABOLITE 17 DANS LES SANG TOTAL (C) APRES ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR ÉRYTHROMYCINE AU PATIENT 6(GUPTA S.K, BAKRAN A, JOHNSON R.W.G, ROWLAND M 1989). Les trois graphiques au premier plan représentent dans l'ordre les concentrations sanguine et plasmatique de cyclosporine, après administration par voie orale, et du métabolite 17 (principal métabolite de la cyclosporine) avant et durant l'administration d'érythromycine. On note une augmentation de tous ces paramètres pendant l'administration d'érythromycine. Les graphiques situés au second plan représentent les concentrations sanguines et plasmatiques de la cyclosporine ainsi que les concentrations sanguines du métabolite 17 avant et pendant la co-administration d'érythromycine et de cyclosporine par voie IV. On remarque qu'il n'y a aucun changement des concentrations lors de l'administration concomitante de la cyclosporine par voie IV et de l'érythromycine. Cette étude permet de conclure à une interaction entre la cyclosporine et l'érythromycine due à une inhibition du cytochrome P450 3C par l'antibiotique. Ce cytochrome est le système enzymatique responsable du métabolisme de la cyclosporine(GUPTA S.K, BAKRAN A, JOHNSON R.W.G, ROWLAND M 1989).

Dans deux publications, les auteurs *S. Treille et al* relatent des interactions entre la miocamycine et la cyclosporine (TREILLE S, QUOIDBACH A, DEMOL H, VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D 1999) ainsi qu'entre la clarithromycine et la cyclosporine.(TREILLE S, QUOIDBACH A, DEMOL H, VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D. 1996) Dans les deux cas ils notent une augmentation des concentrations sanguines de la cyclosporine due à une inhibition du cytochrome P 450.

En conclusion, les macrolides sont à utiliser avec une grande prudence lors de leur association avec la ciclosporine, du fait de l'inhibition par les macrolides du métabolisme hépatique de la ciclosporine. Le dosage de la ciclosporinémie ainsi que de la créatininémie est recommandé lorsque cette association est effectuée.

VI. LES GLYCOPEPTIDES.

La vancomycine et la teicoplanine sont des médicaments néphrotoxiques tout comme la ciclosporine. L'association est mentionnée dans les bases de données Vidal® et Thériaque® comme une association à prendre en compte.

VII. LES ANTITUBERCULEUX.

La rifabutine et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques. Ils sont à utiliser avec précaution lors de leur association à la ciclosporine d'après les bases de données Vidal® et Thériaque®. Le guide des interactions médicamenteuses des éditions Porphyre classe ces associations en associations déconseillées. La rifampicine et la rifabutine induisent donc le métabolisme hépatique de la ciclosporine ce qui entraîne une diminution des concentrations sanguines de ciclosporine. Une augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur doit être effectuée ainsi qu'un contrôle des concentrations sanguines.

Dans leur publication *Y.H. Kim et al* en 1998 relatent une étude incluant quatre patients atteints de tuberculose et traités par ciclosporine. Les infections à *Mycobacterium tuberculosis* constituent une des complications à long terme liées à l'immunosuppression. Ils observent également l'interaction médicamenteuse et note que lors de l'association de la rifampicine et de la ciclosporine la dose de ciclosporine a dû être augmentée de 2.5 à 3 fois pour obtenir les concentrations sanguines normales de ciclosporine (KIM Y.H, YOON Y.R, KIM Y.W, SHIN J.G, CHA I.J 1998).

VIII. LES AUTRES ANTIBIOTIQUES.

Lors des recherches dans les bases de données, j'ai pu noter que l'association de l'acide fusidique et de la ciclosporine est classée en précaution d'emploi par les bases de données Vidal® et Thériaque®. En effet cette association entraîne une augmentation de la ciclosporinémie et de la créatininémie. Cette interaction est probablement due au métabolisme commun par le cytochrome P450 3A4 de l'acide fusidique et de la ciclosporine. (NEUMAN M 2006)

Le triméthoprime, utilisé seul ou en association avec le sulfaméthoxazole, administré avec la ciclosporine est une association à prendre en compte, d'après Vidal® et le thésaurus des interactions médicamenteuses. Lorsque l'antibiotique est administré par voie orale, il y a une augmentation de la créatininémie avec une diminution possible des concentrations

sanguines de la ciclosporine. Lors de l'administration par voie IV de l'antibiotique la diminution des concentrations sanguines de ciclosporine peut-être plus importante.

IX. RESUME DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RELEVÉES DANS LES BASES DE DONNÉES.

Les interactions détectées dans les bases de données Vidal®, Thériaque®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le guide pharmaco-clinique de 2013, le livre des éditions porphyre « les interactions médicamenteuses » sont résumées dans le tableau XVII situé en annexe. Les interactions sont également schématisées dans la figure 13.

Deux classes d'antibiotiques ne doivent pas être utilisées avec la ciclosporine sans une surveillance étroite des concentrations immunosuppressives et de la créatininémie. Les six autres classes sont à associer avec la ciclosporine avec précaution pour certaines classes alors que pour d'autres classes se sont certaines molécules qui doivent être utilisées sous surveillance avec la ciclosporine.

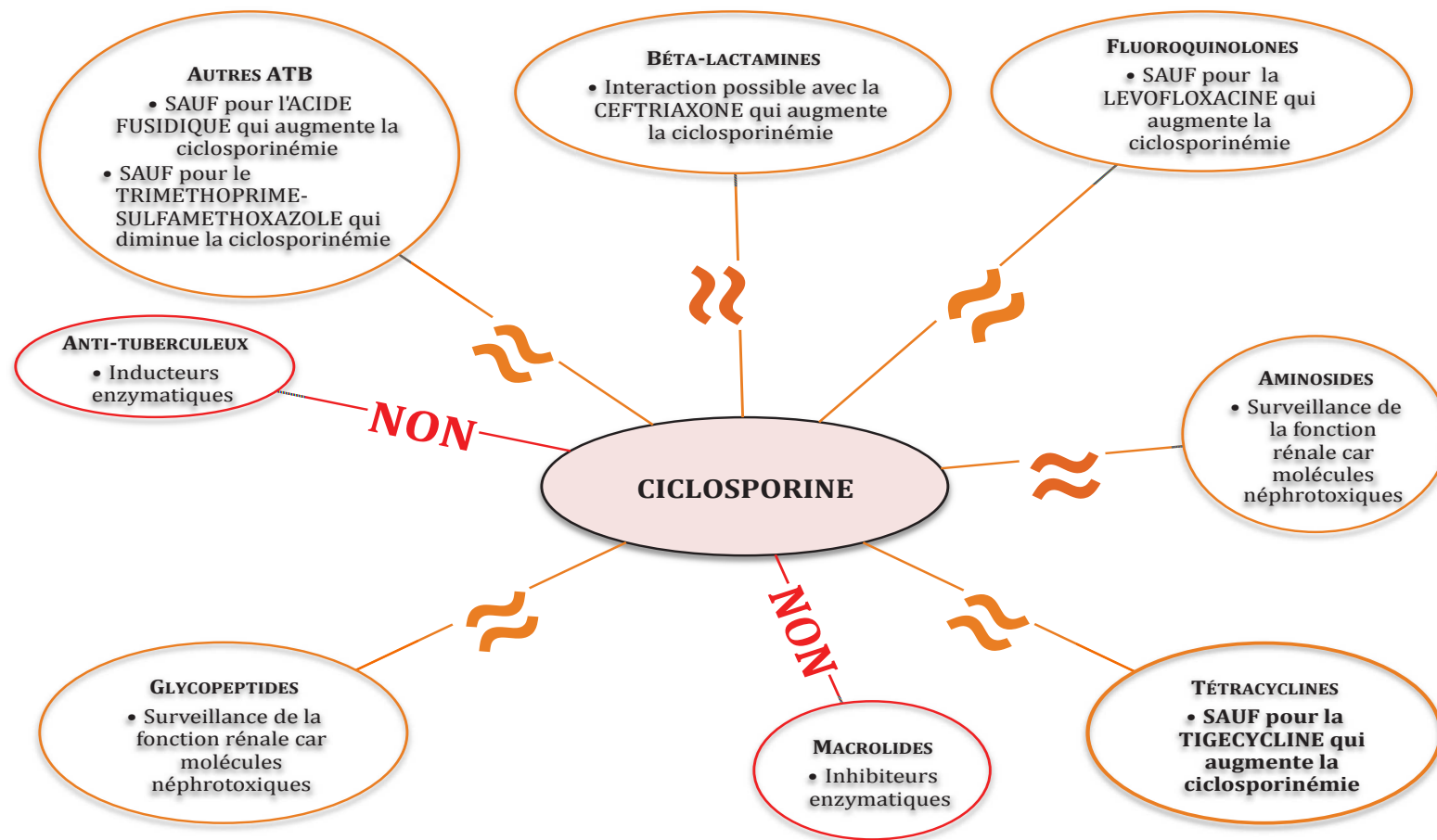


FIGURE 13 : ASSOCIATIONS ENTRE LA CICLOSPORINE ET LES ANTIBIOTIQUES.

ATB : Antibiotiques.

≈ : Antibiotiques ou famille d'antibiotiques pouvant être utilisés avec l'immunosuppresseur en prenant des précautions

OUI : Utilisation possible de la famille d'antibiotique avec l'immunosuppresseur.

NON : Interaction entre la famille d'antibiotique et l'immunosuppresseur.

2. TACROLIMUS.

A. LES ELEMENTS POUR COMPRENDRE LES INTERACTIONS AVEC LE TACROLIMUS.

Après une administration orale de tacrolimus, les concentrations maximales sont atteintes après environ une heure trente à deux heures quinze. Dans le plasma le tacrolimus se lie à plus de 98.8% aux protéines plasmatiques. Le métabolisme du tacrolimus s'effectue dans le foie et dans la paroi intestinale principalement par le cytochrome P450-3A4. La bile est la principale voie d'élimination du tacrolimus. L'excrétion urinaire étant de 2.4% en moyenne(UWE C, JACOBSEN W, BENET LZ, LAMPEN A 2002)(VIDAL-Advagraf 2013).

B. RELEVÉ DES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LE TACROLIMUS.

I. LES BETA-LACTAMINES.

i Les pénicillines.

Aucune interaction n'a été relevée entre le tacrolimus et les pénicillines.

ii Les céphalosporines.

Dans les bases de données consultées, aucune interaction entre les céphalosporines et le tacrolimus n'est mentionnée.

Comme pour la ciclosporine, dans leur publication, *Shullo MA et al* décrivent le cas d'une femme transplantée cardiaque qui est admise aux urgences pour une toux productive, une douleur à la poitrine, des frissons, des sueurs nocturnes, des nausées et des vomissements, des selles molles sans sang. Elle a été traitée la semaine avant son admission par azithromycine par voie orale pendant quatre jours. Son traitement immunosuppresseur est composé de tacrolimus 4mg matin et 5mg soir, et de prednisone 5mg matin. Le diagnostic d'une pneumonie est posé par le service des urgences. Le traitement mis en place se compose de ceftriaxone IV 1g et d'azithromycine IV 500mg. Au deuxième jour la dose de ceftriaxone est montée à 2g alors que la concentration sanguine de tacrolimus est supra-thérapeutique. La ceftriaxone est alors arrêtée et l'azithromycine est administrée par voie orale. Les concentrations sanguines de tacrolimus sont détaillées en fonction des doses d'administration de tacrolimus, azithromycine et ceftriaxone dans le tableau III situé ci-après. On note ici une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus lors de l'administration concomitante d'azithromycine et de ceftriaxone. Les interactions causées par les macrolides sont connues et sont dues à l'inhibition des enzymes du cytochrome P4503A4. Ces interactions ont pour conséquence une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus. Dans ce rapport les taux de tacrolimus diminuent lors de l'arrêt de la ceftriaxone et du passage de l'azithromycine de la voie intraveineuse à la voie orale. Les

auteurs émettent des hypothèses quant à l'augmentation de ces taux de tacrolimus : l'administration d'azithromycine par voie orale pourrait subir une absorption incomplète et/ou un premier passage hépatique, ce qui expliquerait l'absence d'interaction avec cette forme. Une autre possibilité concerne la fixation de l'azithromycine aux glycoprotéines P qui pourrait être différente entre la forme orale et la forme intraveineuse.

TABLEAU III : DOSE DE TACROLIMUS, AZITHROMYCINE, CEFTRIAXONE ET TAUX SANGUIN DE TACROLIMUS(SHULLO M.A, SCHONDER K, TENTEBERG J.J 2010).

Table 1. Tacrolimus, Azithromycin, and Ceftriaxone Dose and Tacrolimus Levels

Drug Level or Dose	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 9	Day 14	Day 30	Day 43
Tacrolimus (ng/mL)	9.2	37.2	30.2	19.4	14.0	7.4	6.3	5.1	6.5	5.7	5.3
Tacrolimus (oral AM/PM)	4 mg/5 mg	4 mg/5 mg	4 mg/held	Held/0.5 mg	0.5 mg/0.5 mg	0.5 mg/1 mg	1 mg/1 mg	1 mg/1 mg	2 mg/2 mg	3 mg /3 mg	3 mg/3 mg
Azithromycin	IV 500 mg	IV 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg	Oral 500 mg		
Ceftriaxone	IV 1 g	IV 2 g	D/C'd								

IV, intravenous.

Il est difficile de mettre en cause un seul des deux médicaments lors de cette interaction. Il est possible que les deux médicaments aient contribué à l'augmentation des concentrations de tacrolimus. Dans tous les cas les patients recevant l'azithromycine sous forme IV et/ou la ceftriaxone doivent être surveillés étroitement(SHULLO M.A, SCHONDER K, TENTEBERG J.J 2010).

iii Les pénèmes.

Aucune interaction n'est notée dans les bases de données entre les pénèmes et le tacrolimus.

Une publication relate une étude qui s'est faite sur treize patients transplantés rénaux (dix hommes et trois femmes). L'ertapénème est administré une fois par jour à la dose de 500mg et par voie intraveineuse. Les concentrations en tacrolimus chez ces patients sont déterminées par chromatographie en phase liquide. Les patients reçoivent un traitement immunosuppresseur composé de tacrolimus et de mycophénolate mofétil (Cellcept®) pour huit d'entre eux et de mycophénolate sodique (Myfortic®) pour cinq d'entre eux. Deux jours après le début du traitement par ertapénème on observe une diminution en moyenne de 0,079 mg / kg à 0,043 mg / kg de tacrolimus. Les résultats sont présentés dans la figure 14.

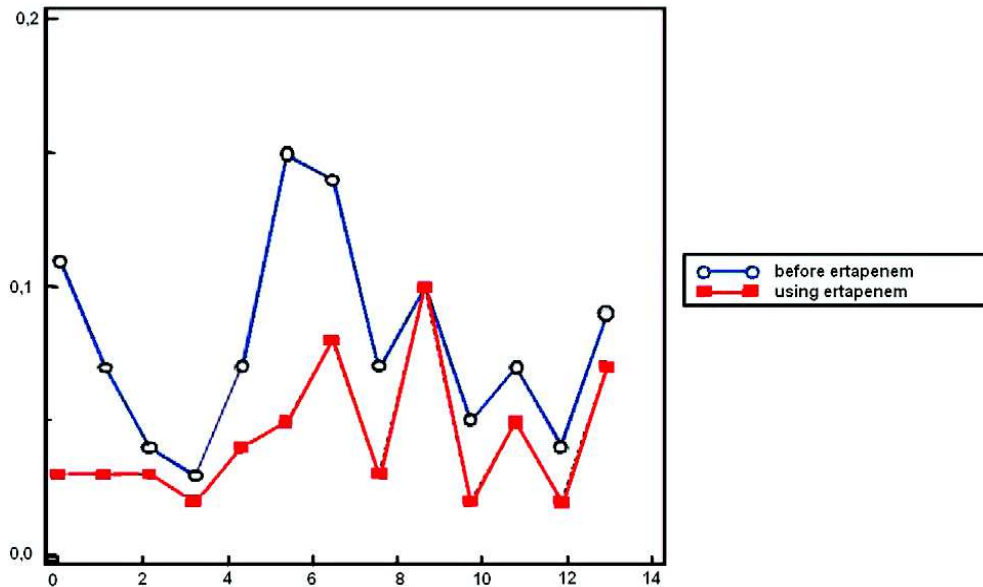


FIGURE 14 : DOSE DE TACROLIMUS AVANT ET PENDANT L'UTILISATION D'ERTAPENEME(BORA F, ALIOSMANOGLU I, KOCAK H, DINCKAN A, USLU HB, GUNSEREN F, SULEYMANLAR G 2012).

On note qu'il existe une diminution de la concentration de tacrolimus lors de l'utilisation de l'ertapénème. Cet antibiotique ne modifie pas l'action des isoenzymes du cytochrome P4501A2 car il n'est pas métabolisé par celle-ci (y compris 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Le mécanisme d'action de cette interaction médicamenteuse n'est pas connu, mais cette étude montre que ces médicaments interagissent entre eux. La diminution du métabolisme du tacrolimus lors de son association avec l'ertapénème doit être connue, pour ajuster les doses de tacrolimus lors de cette association(BORA F, ALIOSMANOGLU I, KOCAK H, DINCKAN A, USLU HB, GUNSEREN F, SULEYMANLAR G 2012).

iv Les monobactames.

Les monobactames n'interagissent pas avec le tacrolimus.

II. LES FLUOROQUINOLONES.

Aucune interaction dans les bases de données n'est relevée entre les fluoroquinolones et le tacrolimus.

Dans la publication évoquée précédemment pour la ciclosporine *Federico et al* évoquent l'interaction entre la lévofloxacine et le tacrolimus. Le dosage du tacrolimus dans le sang des patients se fait de la même façon que précédemment pour la ciclosporine (avant le traitement par lévofloxacine et après six jours de traitement par lévofloxacine). La concentration de tacrolimus est mesurée par dosage immunoenzymatique, utilisant un anticorps monoclonal anti-tacrolimus. Ce type de dosage a mis en évidence des réactions croisées avec les métabolites(ANSERMOT N 2004).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau IV.

TABLEAU IV : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU TACROLIMUS AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR LÉVOFLOXACINE(FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V 2006).

Parameter	Tacrolimus	Tacrolimus + levofloxacin	p-Value
C _{max} (ng/mL)	30.8 ± 13.2	32.5 ± 8.1	NS
t _{max} (h)	2.1 ± 1.1	2.3 ± 1.2	NS
AUC ₁₂ (ng • h/mL)	185.3 ± 25.6	235.9 ± 43.0	0.005
C _{trough} (ng/mL)	10.7 ± 0.8	12.6 ± 1.7	NS
C _{av} (ng/mL)	15.9 ± 2.4	19.7 ± 3.6	0.004

a Values are expressed as mean ± SD.

AUC₁₂ = area under the blood concentration-time curve from time zero to the time of the last measured concentration (12h); **C_{av}** = average blood concentration; **C_{max}** = maximum blood concentration; **C_{trough}** = blood concentration measured at the end of a dosing interval at steady state (taken directly before next administration); **NS** = not significant; **t_{max}** = time to reach C_{max}.

On note ici une augmentation de la concentration sanguine de tacrolimus à la suite de l'administration de lévofloxacine. (Augmentation de l'aire sous la courbe de la concentration de tacrolimus en association avec la lévofloxacine, et augmentation de la concentration moyenne de tacrolimus lors de l'association). On peut donc conclure comme pour la ciclosporine a une diminution du métabolisme du tacrolimus lors de l'administration concomitante de lévofloxacine(FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V 2006).

III. LES AMINOSIDES.

Dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM ainsi que dans les bases de données Vidal® et Thériaque®, l'association des aminosides et du tacrolimus est classée en association à prendre en compte. En effet les aminosides sont des médicaments néphrotoxiques, et l'augmentation de la créatininémie est plus forte lorsqu'ils sont associés au tacrolimus.

IV. LES TETRACYCLINES.

Dans les bases de données, il n'y a pas d'interaction entre les tétracyclines et le tacrolimus.

V. LES MACROLIDES ET APPARENTES.

L'association de trois macrolides, la clarithromycine, l'érythromycine et la josamycine, avec le tacrolimus conduit à une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus pour les bases de données Vidal®, Thériaque® et le guide pharmaco clinique 2013. Vidal®, Thériaque® et le guide pharmaco clinique estiment que cette association est déconseillée.

La dose de tacrolimus doit être diminuée, du fait de l'inhibition du métabolisme gastro-intestinal par les macrolides.

L'association de la josamycine et du tacrolimus est également mentionnée dans les bases de données Vidal® (aucun niveau renseigné), Thériaque® (classé en précaution d'emploi). Le guide pharmaco-clinique et le livre des interactions médicamenteuses porphyre ne mentionne pas ces interactions. Le thésaurus des interactions médicamenteuses relève seulement l'interaction entre la josamycine et le tacrolimus et la classe en association déconseillée.

Concernant la télithromycine, le guide pharmaco clinique classe son association avec le tacrolimus en association déconseillée.

Les bases de données Vidal®, Thériaque® ainsi que le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, s'accordent à classer l'interaction médicamenteuse entre la pristinamycine et le tacrolimus en précaution d'emploi. Cette interaction est due à l'inhibition du métabolisme hépatique et/ou intestinal du tacrolimus via le cytochrome P450 3A4, ainsi qu'une inhibition de la glycoprotéine P intestinale.

Enfin la clindamycine (appartenant à la famille des lincosanides, apparentée aux macrolides), est à utiliser avec précaution avec le tacrolimus d'après Thériaque® et le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus est notée, avec un risque de perte de l'activité immunosuppressive. Un dosage sanguin du tacrolimus doit être effectué, et une éventuelle adaptation de posologie doit être effectuée.

Deux publications relatent des cas cliniques de patient traités par clarithromycine et tacrolimus. Pour les auteurs des deux publications, il s'agit de confirmer l'interaction médicamenteuse, les deux publications concluent donc à une inhibition du métabolisme du tacrolimus par la clarithromycine(WOLTER K, WAGNER K, PHILIPP T, FRITSCHKA E 1994)(GOMEZ G, ALVAREZ M.L, ERRASTI P, LAVILLA F.J, GARCI N, BALLESTER B, GARCIA I, PURROY A 1999).

VI. LES GLYCOPEPTIDES.

La vancomycine et la teicoplanine sont des médicaments néphrotoxiques tout comme le tacrolimus. L'association est mentionnée dans les bases de données Vidal® et Thériaque® comme une association à prendre en compte.

VII. LES ANTITUBERCULEUX.

La rifampicine et la rifabutine sont des inducteurs enzymatiques, ils diminuent les concentrations de tacrolimus lorsqu'ils sont associés. Thériaque®, Vidal® et le guide des interactions médicamenteuses porphyre classent cette association en précaution d'emploi.

Deux publications infirment cette interaction (GOMEZ G, ALVAREZ M.L, ERRASTI P, LAVILLA F.J, GARCIN, BALLESTER B, GARCIA I, PURROY A 1999), (HEBERT M F, FISHER R M, MARSH C L, DRESSLER D, BEKERSKY I 1999). L'article de Chanoine et al relate le cas d'un homme de 61 ans en insuffisance respiratoire terminale. Il effectue un bilan préopératoire 2 mois avant la transplantation pulmonaire. Lors de ce bilan, un traitement prophylactique contre la tuberculose à base de l'association rifampicine-isoniazide (600/300mg/j) est mis en place. A la suite de la transplantation pulmonaire, un traitement immunosuppresseur composé de tacrolimus à la dose initiale de 5 mg/j, de mycophénolate mofétil à 2 g/j et de prednisone à 20 mg/j est administré au patient. Cinq jours après la transplantation, une dégradation respiratoire et un rejet aigu est évoqué. Un traitement à base de méthylprednisolone en intraveineuse et à dose dégressive est alors mis en place. Une semaine après le traitement du rejet aigu une biopsie de contrôle est réalisée, celle ci révèle un rejet non évolutif. Les concentrations de tacrolimus au cours du temps sont reportées dans la figure 15. On remarque avec ce graphique que la concentration résiduelle cible (> 10 µg et < 15 µg) est atteinte après 15 jours d'administration à dose croissante de tacrolimus (avec environ 25mg/j de tacrolimus). Cette dose est maintenue pendant 7 jours, mais la concentration résiduelle de tacrolimus diminue. La rifampicine est alors arrêtée à J 22. Dès l'arrêt de l'antibiotique la concentration résiduelle de tacrolimus augmente rapidement. La posologie de tacrolimus sera alors diminuée pour que la concentration reste dans la fourchette de concentration résiduelle cible.

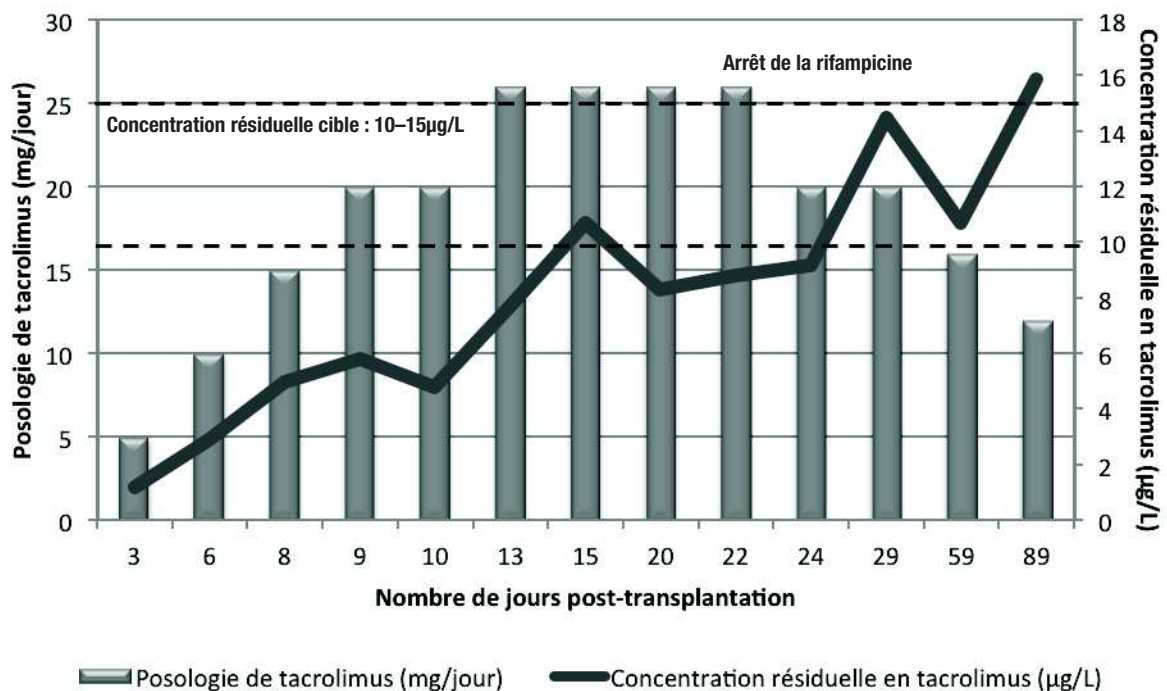


FIGURE 15 : SUIVI DES CONCENTRATIONS RESIDUELLES EN TACROLIMUS.(CHANOINE S, CHAPUIS C, PISON C, LEHMANN A, ALLENET B, BEDOUCH P 2014)

Ce cas clinique met en évidence un rejet aigu survenu à la suite d'une interaction pharmacocinétique entre deux types de médicaments substrats des cytochromes P 450 3A4 et 3A5 : la rifampicine et les médicaments immunosuppresseurs. En effet la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique des cytochromes P450. Cet antibiotique induit aussi l'expression des glycoprotéines P, des protéines MRP2. Le tacrolimus, et plus généralement les inhibiteurs de la calcineurine, voient leur métabolisme hépatique augmenté lors de leur association avec la rifampicine. De plus le métabolisme intestinal des inhibiteurs de la calcineurine est également augmenté. (CHANOINE S, CHAPUIS C, PISON C, LEHMANN A, ALLENET B, BEDOUCH P 2014)

VIII. LES AUTRES ANTIBIOTIQUES.

L'association triméthoprim et sulfaméthoxazole est une spécialité hyperkaliémisante. Son association avec le tacrolimus, autre molécule hyperkaliémisante, risque de majorer l'hyperkaliémie qui peut être létale.

IX. RESUME DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RELEVÉES DANS LES BASES DE DONNÉES.

Les interactions détectées dans les bases de données Vidal®, Thériaque®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le guide pharmaco-clinique de 2013, le livre des éditions porphyre « les interactions médicamenteuses » sont résumées dans le tableau XVIII situé en annexe. Comme pour la ciclosporine, les interactions sont résumées dans la figure 16 située ci-après.

On remarque comme pour la ciclosporine les mêmes classes d'antibiotiques à utiliser avec précaution ou à ne pas utiliser avec le tacrolimus. Contrairement à la ciclosporine, les tétracyclines et en particulier la tigécycline s'associent au tacrolimus sans précaution.

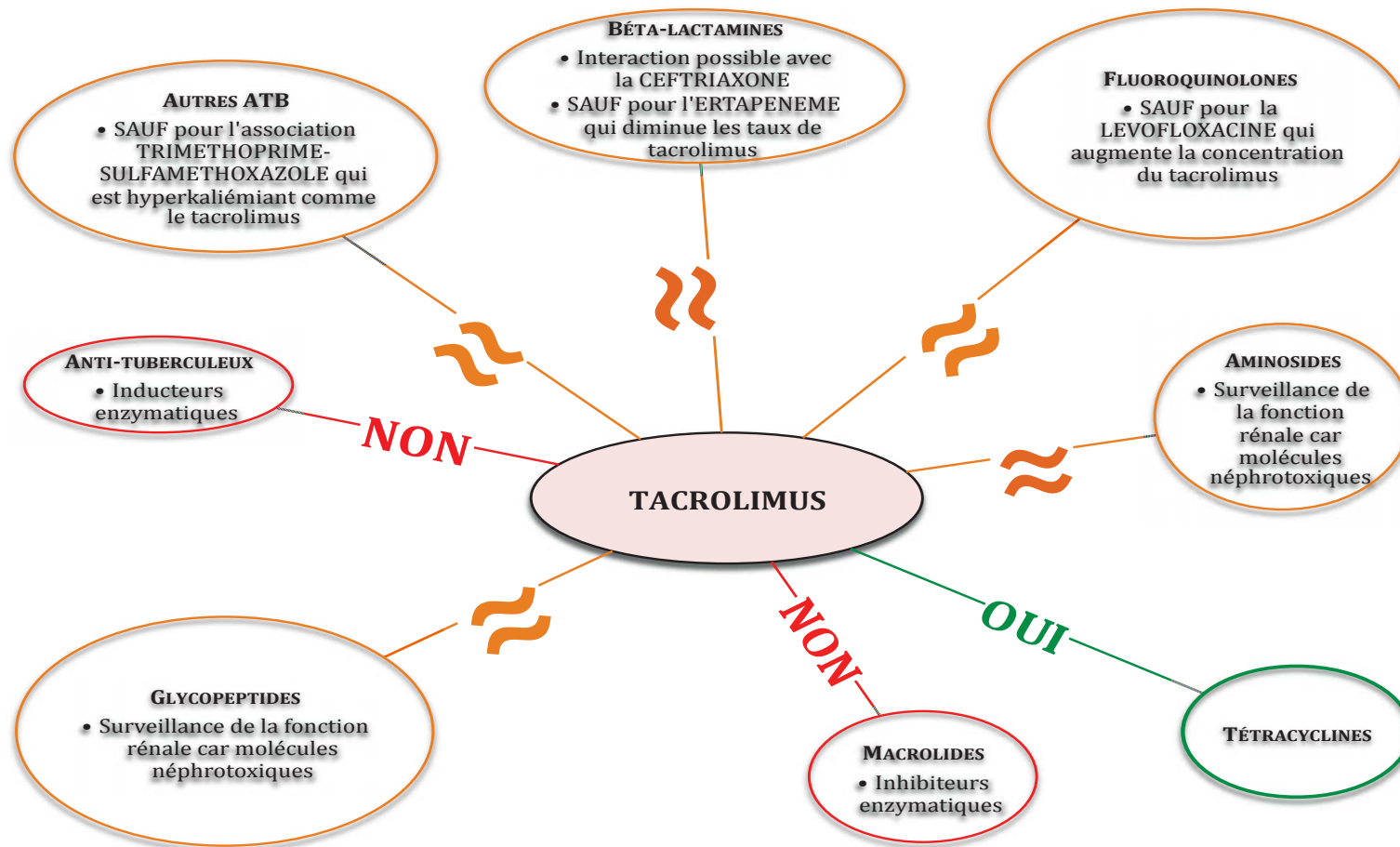


FIGURE 16 : ASSOCIATIONS ENTRE LE TACROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES.

ATB : Antibiotiques.

≈ : Antibiotiques ou famille d'antibiotique pouvant être utilisés avec l'immunosuppresseur en prenant des précautions

OUI : Utilisation possible de la famille d'antibiotique avec l'immunosuppresseur.

NON : Interaction entre la famille d'antibiotique et l'immunosuppresseur.

3. MYCOPHENOLATE MOFÉTIL.

A. LES ÉLÉMENTS POUR COMPRENDRE LES INTERACTIONS AVEC LE MYCOPHENOLATE MOFÉTIL.

Lorsque le mycophénolate mofétile est administré par voie orale, il est rapidement absorbé et transformé en MPA (acide mycophénolique) : principal métabolite actif du mycophénolate mofétile. Après une administration de mycophénolate mofétile, une augmentation secondaire de MPA est observée au bout de 6 à 12 heures, ce qui confirme un cycle entérohépatique du mycophénolate mofétile. L'acide mycophénolique se lie à 97% à l'albumine. Le MPA est transformé en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) qui est inactif. Moins de 1% de la dose est excrété dans les urines sous forme de MPA et 87% sous forme de MPAG (VIDAL-Cellcept 2013).

B. RELEVÉ DES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LE MYCOPHENOLATE MOFÉTIL.

I. LES BÉTALACTAMINES.

i Les pénicillines.

Les pénicillines suivantes : amoxicilline, ampicilline, ticarcilline ; sont à associer avec le mycophénolate mofétile en prenant en compte une diminution d'environ un tiers de la concentration de l'immunosuppresseur. Cette interaction est mentionnée par les bases de données Vidal®, Thériaque® ainsi que dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Le guide des interactions médicamenteuses des éditions porphyre mentionne l'association de l'amoxicilline-acide clavulanique avec le mycophénolate mofétile en précaution d'emploi.

ii Les céphalosporines.

Aucune interaction n'est à signaler entre les céphalosporines et le mycophénolate mofétile.

iii Les pénèmes.

L'association des pénèmes et du mycophénolate mofétile peut être effectuée.

iv Les monobactames.

Concernant l'association des monobactames et du mycophénolate mofétile, celle-ci est possible.

II. LES FLUOROQUINOLONES.

Les fluoroquinolones sont à associer avec le mycophénolate mofétile en prenant en compte une diminution des concentrations de l'immunosuppresseur d'environ un tiers, pouvant

aboutir à une baisse de l'efficacité immunosuppressive. Les bases de données Vidal®, Thériaque® ainsi que le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM mentionnent cette interaction. Le livre « les interactions médicamenteuses » mentionne également cette interaction et la classe en précaution d'emploi.

Une étude a été menée chez des patients recevant 1g de mycophénolate mofétil (Cellcept®) par voie orale. Les patients ont été répartis en trois groupes. Le premier recevait la norfloxacine, le second le métronidazole et le dernier l'association de ces deux antibiotiques. Les antibiotiques ont été administrés trois jours avant la prise de mycophénolate mofétil. Les urines et le plasma ont été recueillis 48 heures après l'introduction du mycophénolate mofétil. Les courbes de concentration plasmatique du MPA et du MPAG en fonction du temps ont été établies. Les résultats sont représentés dans la figure 17.

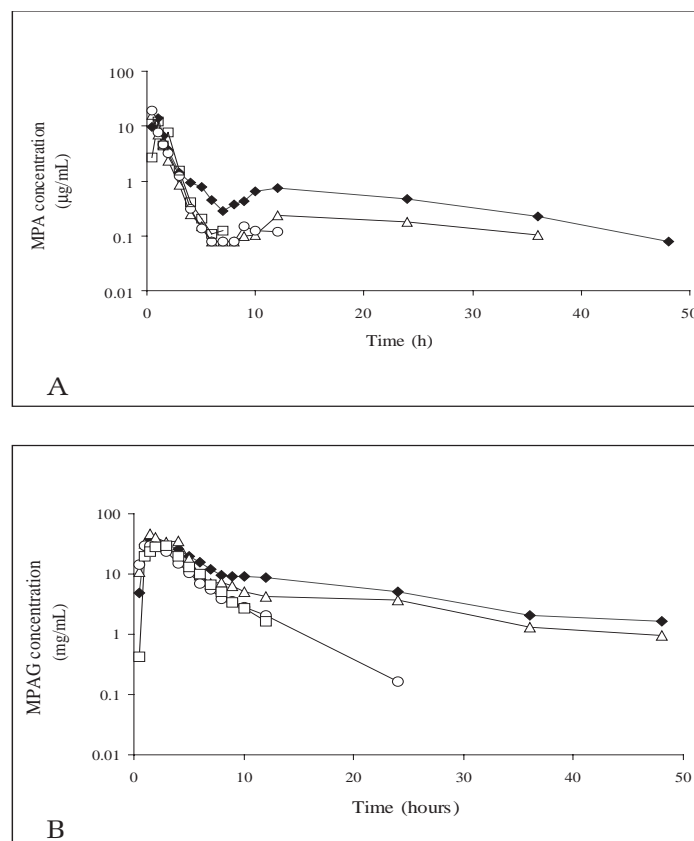


Figure 1. Representative plasma concentration, from 1 healthy volunteer, versus time plot for (A) mycophenolic acid (MPA) and (B) mycophenolic acid glucuronide (MPAG) for all 4 treatment periods: baseline (filled diamonds), norfloxacine (NOR; open triangles), metronidazole (MET; open circles), norfloxacine and metronidazole (NOR + MET; open squares). Concentrations of MPAG are in MPA equivalents.

FIGURE 17 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU MYCOPHÉNOULATE MOFÉTEL (A) DU MPA (B) ET DU MPAG (C) EN PRÉSENCE DE NORFLOXACINE, DE MÉTRONIDAZOLE ET DE L'ASSOCIATION MÉTRONIDAZOLE ET NORFLOXACINE (NADERER O, DUPUIS R, HEINZEN E, WIWARRANAWONGSA K, JOHNSON M, SMITH P 2005).

L'aire sous la courbe de la concentration de MPA (AUC_{MPA}) en fonction du temps du mycophénolate mofétil est diminuée de 10% lorsque l'immunosuppresseur est associé à la

norfloxacine, de 19% avec le métronidazole et de 33% avec les deux antibiotiques. L'AUC_{MPAG} quant à elle est diminuée de 10% lors de l'association du mycophénolate mofétil et de la norfloxacine, de 19% avec le métronidazole et de 41% avec les deux antibiotiques. Cependant les concentrations maximales (C_{max}) ainsi que les temps pour atteindre cette concentration (T_{max}) du mycophénolate mofétil n'ont pas été modifiés lors de la co-administration de l'immunosuppresseur et des antibiotiques. Ces données suggèrent que ni le taux ni le degré d'absorption du mycophénolate mofétil n'ont été modifiés(GOUTELLE S, MIALOU V, GOURAUD A, PARANT F, BLEYZAC N 2011).

Dans une autre étude, *Goutelle et al*, expose le cas d'une patiente traitée par mycophénolate mofétil par voie IV après une transplantation de moelle osseuse. Après la transplantation trois antibiotiques ont été administrés par voie IV : ciprofloxacine, triméthoprime/sulfaméthoxazole, caspofungine. La patiente a alors développé une maladie du greffon contre l'hôte et en décéda. Aucune donnée littéraire ne met en cause l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole ou encore la caspofungine. Des publications ont montré que la ciprofloxacine est partiellement excrétée par la voie digestive après une administration IV. Cette élimination entraîne une diminution des bactéries au niveau de la flore gastro-intestinale. Le MPAG est excrété par la bile et il est ensuite métabolisé en MPA dans l'intestin par les glucuronidases produites par les bactéries endogènes de la flore gastro-intestinale(GOUTELLE S, MIALOU V, GOURAUD A, PARANT F, BLEYZAC N 2011).

Ces deux études mettent en cause une diminution des glucuronidases produites par les entérobactéries. En effet les fluoroquinolones ont une action sur les entérobactéries et le métronidazole est actif sur les bactéries anaérobies produisant aussi des glucuronidases.

III. LES AMINOSIDES.

Aucune interaction n'est relevée dans les bases de données entre les aminosides et le mycophénolate mofétil.

Une étude a été menée sur des rats atteints de pyélonéphrite aiguë induite par une injection d'*Echerichia coli* dans le rein gauche. Les rats ont été divisés en sept groupes, le premier groupe est atteint de pyélonéphrite et il n'est pas traité par des antibiotiques, le second est traité par gentamycine, le troisième par ceftriaxone, le quatrième par mycophénolate mofétil, le cinquième par mycophénolate mofétil et gentamycine, le sixième par l'immunosuppresseur et la ceftriaxone et le dernier n'est pas atteint de pyélonéphrite. Cette étude montre que la gentamycine n'est pas le bon choix pour traiter une pyélonéphrite chez les sujets traités par mycophénolate mofétil. En effet la gentamycine est néphrotoxique par accumulation dans les cellules épithéliales. La ceftriaxone est éliminée par le système rénal et hépatique ce qui n'entraîne pas de désordre rénal(MALEKINEJAD H, NIKIBAKHSH A, GHOLIZADEH SOLTANI S, FARSHID A 2012).

IV. LES TETRACYCLINES.

Aucune interaction n'a été relevée entre les tétracyclines et le mycophénolate mofétil.

V. LES MACROLIDES ET APPARENTES.

Comme pour les tétracyclines, aucune interaction n'est à noter entre les macrolides et le mycophénolate mofétil. Ces antibiotiques exercent une action inhibitrice sur seulement certains cytochromes spécifiques. Il est possible que ces cytochromes ne soient pas impliqués dans le métabolisme du mycophénolate mofétil (NEUMAN M 2006).

VI. LES GLYCOPEPTIDES.

L'association des glycoprotéines et du mycophénolate mofétil est possible.

VII. LES ANTITUBERCULEUX.

La rifampicine, inducteur enzymatique, est à associer avec le mycophénolate mofétil avec précaution d'après les interactions médicamenteuses des éditions porphyre. L'association peut entraîner une diminution des concentrations de l'immunosuppresseur. Il est recommandé de surveiller les concentrations d'acide mycophénolique et d'adapter les doses de mycophénolate mofétil. Pour les bases de données Vidal® et Thériaque® l'interaction est mentionnée mais aucun niveau de précaution n'est renseigné. L'interaction ne serait pas liée à l'induction enzymatique qu'exerce les antituberculeux, mais à l'augmentation de l'activité de l'enzyme responsable de la transformation du MPA en métabolite actif (L'UGT) dans le foie, les intestins et les reins. Il y aurait également une induction de l'expression des protéines MRP2 dans le foie, les intestins et les reins (protéines responsables du métabolisme des métabolites du MMF). Enfin le cycle entérohépatique du MPA serait inhibé par la rifampicine chez les transplantés rénaux. (CHANOINE S, CHAPUIS C, PISON C, LEHMANN A, ALLENET B, BEDOUCH P 2014)

VIII. LES AUTRES ANTIBIOTIQUES.

Dans le paragraphe sur les fluoroquinolones, l'étude de *Naderer et al* en 2005 a été détaillée (49) et celle-ci mentionne une interaction entre le métronidazole et le mycophénolate mofétil, par une diminution de la production des glucuronidases produites par les bactéries anaérobies. Une diminution de la concentration de mycophénolate mofétil est observée en présence du métronidazole (NADERER O, DUPUIS R, HEINZEN E, WIWARRANAWONGSA K, JOHNSON M, SMITH P 2005).

IX. RESUME DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RELEVÉES DANS LES BASES DE DONNÉES.

Les interactions détectées dans les bases de données Vidal®, Thériaque®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le guide pharmaco-clinique de 2013, le livre des éditions porphyre « les interactions médicamenteuses » sont résumées dans le tableau XIX situé en annexe.

Le résumé de ces interactions est l'objet de la figure 18.

Concernant le mycophénolate mofétil, les macrolides, tétracyclines et aminosides peuvent être associés avec cet immunosuppresseur. Les anti-tuberculeux, comme pour les deux immunosuppresseurs précédents, ne doivent pas être associés au mycophénolate mofétil. Enfin les glycopeptides sont à utiliser sous surveillance, ainsi que les fluoroquinolones. Certaines molécules de la famille des bêta-lactamines sont à utiliser sous surveillance avec le mycophénolate mofétil, ainsi que le métronidazole.

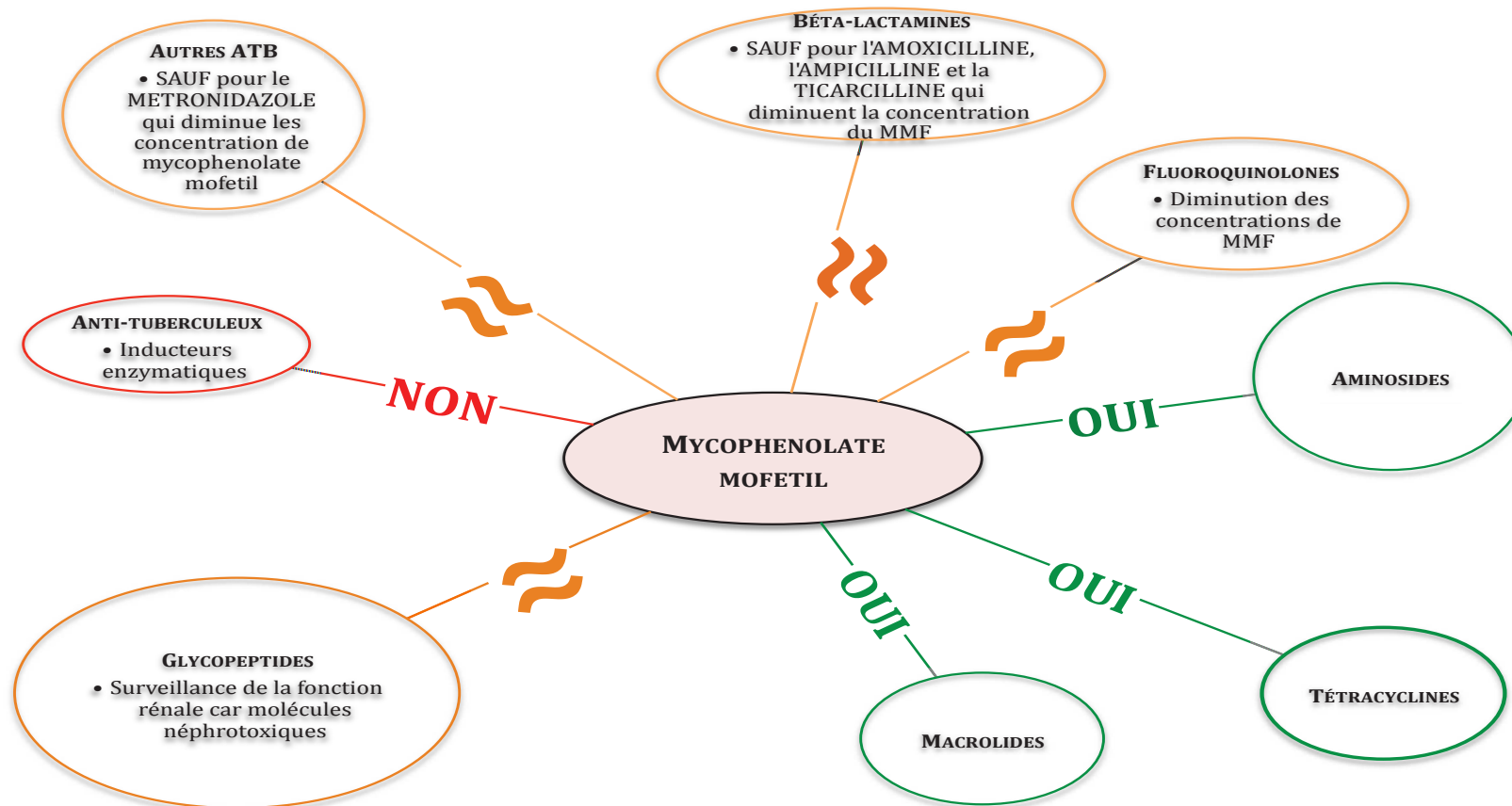


FIGURE 18 : ASSOCIATIONS ENTRE LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ET LES ANTIBIOTIQUES.

ATB : Antibiotiques.

≈ : Antibiotiques ou famille d'antibiotique pouvant être utilisés avec l'immunosuppresseur en prenant des précautions

OUI : Utilisation possible de la famille d'antibiotique avec l'immunosuppresseur.

NON : Interaction entre la famille d'antibiotique et l'immunosuppresseur.

4. AZATHIOPRINE.

A. LES ELEMENTS POUR COMPRENDRE LES INTERACTIONS AVEC L'AZATHIOPRINE.

L'azathioprine est le dérivé nitroimidazolé de la 6-mercaptopurine. L'azathioprine se dissocie et libère *in vivo* la 6-mercaptopurine et un dérivé nitro-imidazolé. La mercaptopurine traverse les membranes cellulaires et est alors convertie en analogue de la purine. La demi-vie en moyenne de l'azathioprine est comprise entre six et vingt-huit minutes, tandis que celle de la 6-mercaptopurine se situe entre trente-huit et cent quatorze minutes. L'élimination de l'azathioprine est principalement urinaire sous forme d'acide thio-urique inactif(VIDAL-Imurel s.d.).

B. RELEVÉ DES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET L'AZATHIOPRINE.

Dans les bases de données consultées, aucune interaction médicamenteuse n'a été relevée entre l'azathioprine et les antibiotiques. Une étude menée par *Krishnan et al* met en évidence la synergie d'action entre l'azathioprine et certains antibiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn. *Mycobacterium avium paratuberculosis*, microorganisme potentiellement impliqué dans la maladie de Crohn, est traité en associant un macrolide (azithromycine ou clarithromycine), la rifampicine ou la rifabutine et/ou l'éthambutol ainsi que l'azathioprine. L'étude consiste à étudier l'action de la 6-mercaptopurine associée à chaque antibiotique sur la bactérie. Les antibiotiques testés sont l'azithromycine, la clarithromycine, l'amikacine, la ciprofloxacine, la rifampicine, la rifabutine, l'éthambutol et la clofazimine (antilépreux). Les auteurs notent alors une synergie d'action pour certaines associations ou un effet neutre des associations mais aucune interaction médicamenteuse n'est mise en évidence(KRISHNAN M, MANNING E, COLLINS M 2009).

5. SIROLIMUS ET EVEROLIMUS.

A. LES ELEMENTS POUR COMPRENDRE LES INTERACTIONS AVEC LE SIROLIMUS ET L'EVEROLIMUS.

Le sirolimus et l'évérolimus sont des substrats du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P. La majorité de la dose administrée est éliminée dans les fécès(VIDAL-Rapamune 2013)(VIDAL-Certican 2013).

B. RELEVÉ DES INTERACTIONS ENTRE LES ANTIBIOTIQUES ET LE SIROLIMUS/EVEROLIMUS.

I. LES BÉTALACTAMINES.

Aucune interaction n'est à noter entre les bêta-lactamines et le sirolimus ou l'évérolimus.

II. LES FLUOROQUINOLONES.

Aucune interaction n'est à prévoir entre les fluoroquinolones et les antagonistes de l'interleukine 2.

III. LES AMINOSIDES.

Le sirolimus et l'évérolimus n'interagissent pas avec les aminosides.

IV. LES TETRACYCLINES.

L'utilisation des tétracyclines avec le sirolimus et l'évérolimus est possible.

V. LES MACROLIDES ET APPARENTES.

Les macrolides suivants : clarithromycine, érythromycine, télithromycine, sont des inhibiteurs enzymatiques. Les métabolismes du sirolimus et de l'évérolimus sont réduits lors de leurs associations avec ces macrolides. La concentration des immunosuppresseurs est alors augmentée. Les bases de données Vidal®, Thériaque® ainsi que le guide pharmaco clinique de 2013 et le livre des interactions médicamenteuses des éditions porphyre mentionnent ces interactions et les classent en association déconseillée.

La pristinamycine est également un inhibiteur enzymatique mais cette inhibition est moins forte qu'avec les macrolides cités précédemment. Son association avec le sirolimus ou l'évérolimus doit être effectuée en prenant des précautions d'après les bases de données Vidal® et Thériaque® ainsi que par l'ANSM.

VI. LES GLYCOPEPTIDES.

Les glycopeptides peuvent être associés au sirolimus et à l'évérolimus.

VII. LES ANTITUBERCULEUX.

La rifabutine et la Rifampicine sont à utiliser en prenant des précautions avec le sirolimus et l'évérolimus d'après les bases de données Vidal® et Thériaque®. Ces deux antibiotiques sont des inducteurs enzymatiques et leurs associations avec les immunosuppresseurs augmentent le métabolisme de ces derniers.

VIII. RESUME DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RELEVÉES DANS LES BASES DE DONNEES.

Les interactions détectées dans les bases de données Vidal®, Thériaque®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, le guide pharmaco-clinique de 2013, le livre des éditions porphyre « les interactions médicamenteuses » sont résumées dans les tableaux XX

et XXI situés en annexe. Les deux immunosuppresseurs sont mis en relation avec les antibiotiques dans la figure 19.

Le sirolimus et l'évérolimus ne doivent pas être utilisés avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques que sont respectivement les anti-tuberculeux et les macrolides. Les glycopeptides doivent être utilisés sous surveillance avec ces immunosuppresseurs. Enfin les autres antibiotiques peuvent être associés avec le sirolimus et l'évérolimus.

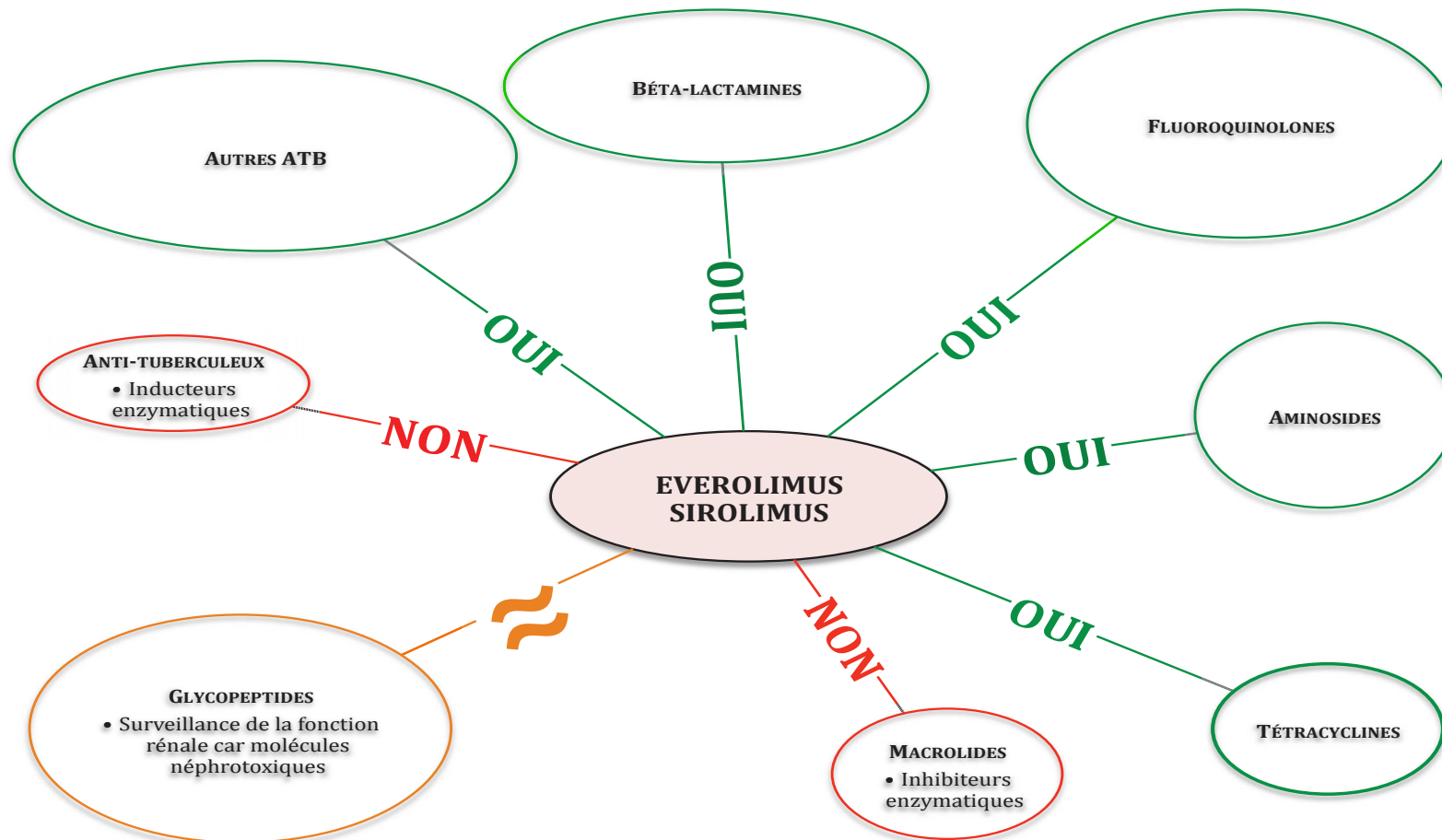


FIGURE 19 : ASSOCIATIONS ENTRE LE SIROLIMUS ET L'ÉVÉROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES.

ATB : Antibiotiques.

≈ : Antibiotiques ou famille d'antibiotique pouvant être utilisés avec l'immunosuppresseur en prenant des précautions

OUI : Utilisation possible de la famille d'antibiotique avec les immunosuppresseurs.

NON : Interaction entre la famille d'antibiotique et les immunosuppresseurs.

**PARTIE 3 : UTILISATION DES
ANTIBIOTIQUES EN TRANSPLANTATION
RENALE.**

Après une transplantation rénale, les patients sont suivis par leur unité de transplantation tous les trimestres. Le suivi des marqueurs biologiques et cliniques du rejet est effectué pendant ces rendez-vous. Des prises de sang entre ces consultations peuvent être effectuées. La fonction rénale du greffon est appréciée, ainsi que les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs qui sont corrigés lorsque c'est possible. Les différents effets indésirables des traitements immunosuppresseurs sont résumés dans le tableau V.

TABLEAU V : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES ET SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS(FARGE D, AMREIN C 1998).

Effets secondaires ⁽¹⁾	Surveillance
<p>Ciclosporine</p> <p>Toxicité rénale aiguë réversible</p> <p>Toxicité rénale chronique</p> <p>HTA</p> <p>Hirsutisme, hypertrophie gingivale, crampes, paresthésies</p>	<p>Urée, créatinine</p> <p>TA</p> <p>Taux résiduel ⁽²⁾ de ciclosporine si introduction d'un médicament susceptible d'interférer</p>
<p>Tacrolimus</p> <p>Toxicité rénale aiguë réversible</p> <p>Toxicité rénale chronique</p> <p>Hyperglycémie, diabète, tremblements</p> <p>HTA</p> <p>Azathioprine</p> <p>Leucopénie, thrombopénie</p> <p>Agranulocytose si association à l'allopurinol</p> <p>Réaction pancréatique</p>	<p>Urée, créatinine</p> <p>Glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée</p> <p>TA</p> <p>Taux résiduel ⁽²⁾ de ciclosporine si introduction d'un médicament susceptible d'interférer</p> <p>NFS ⁽²⁾</p>
<p>Mycophénolate mofétil</p> <p>Douleurs abdominales</p> <p>Diarrhées, vomissements</p> <p>Leucopénie</p>	<p>NFS ⁽²⁾</p>
<p>⁽¹⁾Par ordre décroissant de fréquence, ⁽²⁾ toute adaptation de posologie se fait en coopération avec l'équipe de greffe. HTA : hypertension artérielle ; TA : Tension artérielle ; NFS : numération formule sanguine.</p>	

Une prophylaxie anti-infectieuse est mise en place avant la transplantation à l'aide de vaccins tués ou recombinants. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour éviter le risque de réactivation des pathogènes. Hormis les épisodes de rejet, diverses complications peuvent survenir après la transplantation, telles que des complications cardiovasculaires (hypertension artérielle), des complications gastroentérologiques (œsophagite, maladie ulcéreuse, hépatite, cholécystite), des complications ostéoarticulaires (ostéoporose, arthralgie, hyperuricémie chronique).

Les infections bactériennes peuvent être classées en fonction du système affecté par la bactérie. Il y a quatre grands systèmes : ORL et respiratoire, uro-génital, digestif, cutané. Toutes ces infections sont souvent anodines et sont traitées par les médecins de ville.

Pour rédiger cette partie j'ai suivi l'antibioville rédigé par le réseau antibiolor.

I. LES INFECTIONS ORL ET RESPIRATOIRES.

1. LES INFECTIONS ORL.

Ces pathologies sont multiples, et causées par divers agents pathogènes.

La rhinopharyngite est d'origine virale et ne nécessite pas de traitement antibiotique si elle n'est pas compliquée par une infection bactérienne. Les otites ainsi que les sinusites et les conjonctivites sont les principales complications des rhinopharyngites.

Les angines sont causées par le Streptocoque du groupe A. Celles-ci peuvent être diagnostiquées par un Test de Diagnostic Rapide. Le TDR est réalisé chez les enfants de plus de 3 ans, en effet avant cet âge, les angines sont le plus souvent d'origine virale et il n'y a pas de risque de complication du type rhumatisme articulaire aigu. L'établissement d'un score clinique permet de déterminer si le TDR doit être effectué. Les critères de point sont les suivants : Moins un point : âge supérieur ou égal à 45 ans. Pas de point : âge de 15 à 44 ans. Un point en cas de : Température > 38°C, Absence de toux, Adénopathie(s) cervicale(s) douloureuse(s), augmentation de volume ou exsudat amygdalien, âge de 3 à 14 ans. Si le résultat est de -1, 0 ou 1, le TDR et un traitement antibiotique ne sont pas nécessaires, car les critères excluent l'angine à Streptocoque A. Si le résultat est supérieur à 2, le TDR doit être effectué. En cas de résultat positif au test le traitement antibiotique doit être envisagé. Le traitement des angines ainsi que les posologies des antibiotiques sont résumés dans le tableau XXII situé en annexe. Le traitement de première intention est l'amoxicilline, en cas d'allergie à cette dernière les céphalosporines (céfuroxime ou cefpodoxime) peuvent être utilisées. Si les bêta-lactamines sont contre indiquées, l'utilisation des macrolides (azithromycine, clarithromycine, josamycine) ou des kétolides et synergistines (télithromycine, pristinamycine) est recommandée.

Les otites chez les enfants de moins de 2 ans doivent être systématiquement traitées par des antibiotiques. Pour les autres patients, l'antibiothérapie est envisagée face aux otites moyennes aiguës se caractérisant par des douleurs à l'oreille, une fièvre et un écoulement de liquide derrière le tympan. Elles sont dues aux Pneumocoques. Les antibiotiques de 1ère et de 2ème intention utilisés pour traiter les otites sont les même que ceux utilisés pour traiter les angines. En 3ème intention la pristinamycine (comme pour les angines), le cotrimoxazole et l'érythromycine-sulfafurazole. Enfin en cas d'échec, d'otite associé à une conjonctivite ou de récurrence l'association amoxicilline-acide clavulanique ou la ceftriaxone pourront être utilisés.

On peut distinguer les sinusites bactériennes en fonction de leurs localisations mais celles-ci sont toutes causées par les Pneumocoques ou *Haemophilus influenzae* :

- les sinusites maxillaires ;
- les sinusites frontales ;
- les sinusites ethmoïdales ;
- les sinusites sphénoïdales.

L'amoxicilline associé ou non à l'acide clavulanique, ainsi que la cefpodoxime et la cefuroxime constituent les traitements de 1ère et de 2nd intention des sinusites. Comme pour les otites viennent ensuite le cotrimoxazole et la pristnamycine en 3ème intention. Le tableau XXIII situé en annexe résume l'utilisation des antibiotiques pour traiter les sinusites(ANTIBIOLOR 2014)(ANTIBIOLOR 2015)(AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE 2005).

Pour traiter les infections ORL, les divers antibiotiques utilisés sont mis en relation avec les cinq molécules immunosuppressives. On voit avec la figure 20 les antibiotiques qui peuvent être pris en fonction du traitement immunosuppresseur et de la pathologie du patient.

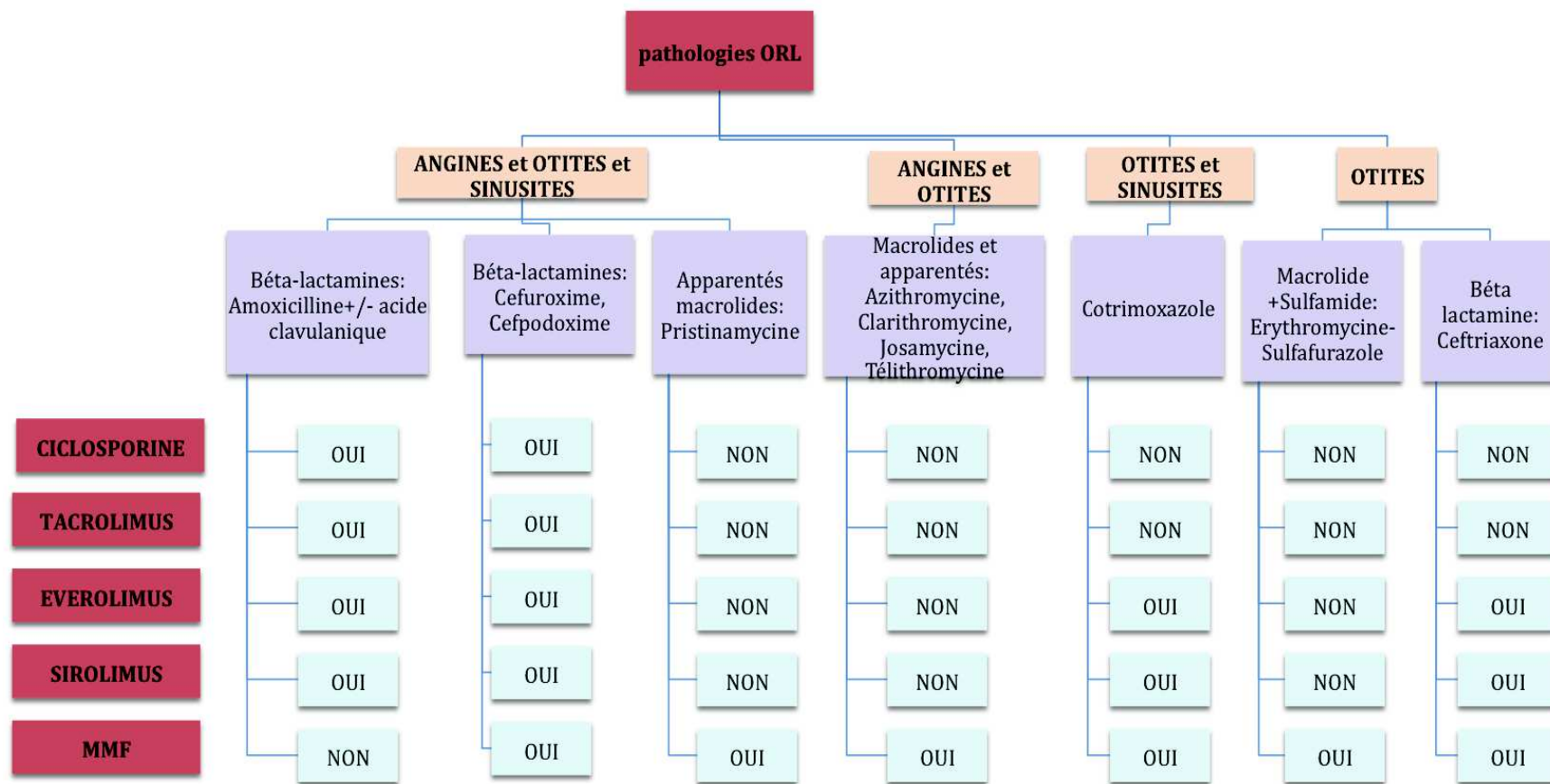


FIGURE 20 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES ORL EN FONCTION DES IMMUNOSUPPESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

2. LES INFECTIONS RESPIRATOIRES.

Les bronchites aiguës sont d'origine virale, et ne nécessitent pas l'utilisation d'antibiotiques. Lors des aggravations des symptômes des patients atteints de Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives, l'utilisation des antibiotiques est discutable selon le stade de la BPCO. Les traitements antibiotiques doivent essentiellement cibler les bactéries suivantes : *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. Ce sont l'amoxicilline, les macrolides, la télichromycine ainsi que la pristinaquine qui constituent les traitements des exacerbations des BPCO de stade I, II et III sans facteur de risque. Concernant les BPCO de stade III avec des facteurs de risque et de stade IV, l'amoxicilline/acide clavulanique ainsi que les céphalosporines (Cefuroxime, Cefpodoxime, Cefotiam, Ceftriaxone, Cefotaxime) sont utilisés, de même que les deux fluoroquinolones suivantes : lévofloxacine et moxifloxacine. Le tableau XXIV présenté en annexe résume ces diverses situations.

Les pneumopathies sont causées par des germes différents. Le pneumocoque est suspecté être la cause des pneumonies d'apparition brutale. Chez les sujets jeunes (de moins de 40 ans) les pneumonies avec un début progressif, une fièvre modérée et des manifestations extra respiratoires, des bactéries atypiques sont suspectées : *Chlamydiae*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*. Pour les patients possédant des co-morbidités ou les sujets âgés, ce sont les pneumocoques, *Haemophilus*, les Entérobactéries, les Klebsielles et les Streptocoques anaérobies qui sont suspectés. Enfin pour les pneumonies communautaires survenant dans un contexte grippal, ce sont les pneumocoques, *Haemophilus*, *Staphylococcus aureus* et les Streptocoques qui sont présumés être à l'origine de l'infection. L'amoxicilline constitue le traitement de choix des pneumopathies. En seconde intention, les macrolides et apparentés ainsi que la lévofloxacine et la moxifloxacine sont utilisés. En cas de co-morbidité ou de contexte grippal, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ou la ceftriaxone seront choisis. Le tableau XXV situé en annexe résume les antibiotiques à utiliser selon les germes présumés.

La coqueluche se caractérise par une toux le plus souvent nocturne, pouvant être émétisante. Les quintes de toux entraînent une reprise inspiratoire difficile. L'éviction scolaire et professionnelle en cas de coqueluche doit être effectuée. Elle est causée par la bactérie *Bordetella pertussis*. En première intention c'est l'azithromycine ou la clarithromycine qui sont utilisés. L'azithromycine sera utilisé pendant trois jours, tandis que la clarithromycine sera administré pendant sept jours. En deuxième intention l'utilisation du cotrimoxazole sera envisagée, deux fois par jour pendant quatorze jours chez les adultes (AFSSAPS 2005)(ANTIBIOLOR 2014)(ANTIBIOLOR 2015). Les pathologies respiratoires sont résumés dans la figure 21.

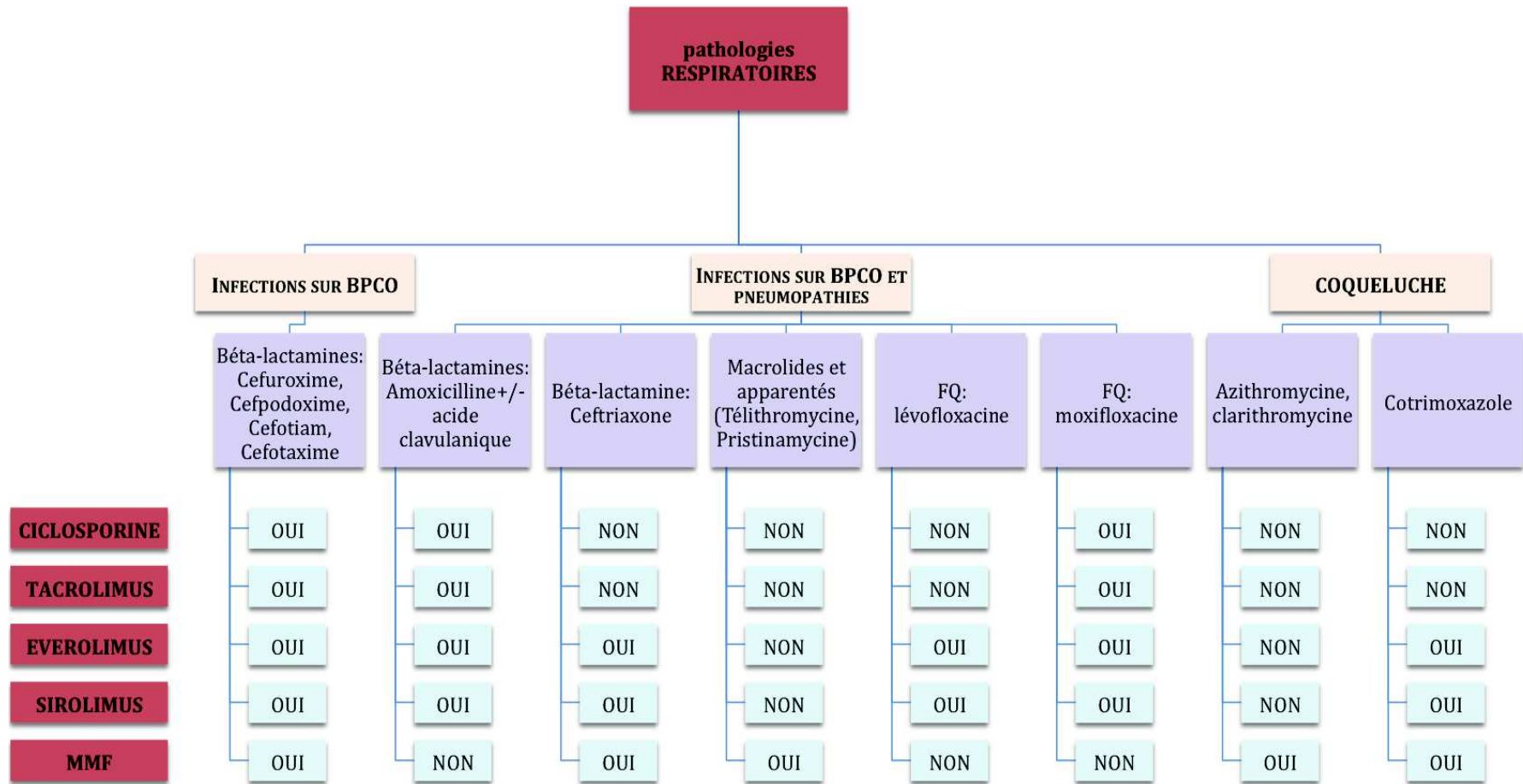


FIGURE 21 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

II. LES INFECTIONS URO-GENITALES.

1. CHEZ LES FEMMES.

La cystite est une infection urinaire symptomatique des femmes. Dans 80% des cas ce sont les *Escherichia coli* qui sont responsables des infections urinaires, or la moitié de celles-ci ont développé une résistance à l'amoxicilline. D'autres pathogènes peuvent être en cause : *Proteus*, *Staphylococcus*. En première intention on utilisera l'association Fosfomycine/trometamol en prise unique. Les antibiotiques de seconde intention sont les suivants : Nitrofurantoïne, Loméfloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin.

Dans le cas de la cystite compliquée c'est à dire une infection urinaire avec des facteurs de risque de complications (pathologie urologique sous-jacente, existence d'une comorbidité, grossesse) un ECBU doit être effectué. Les bactéries responsables de ce type de cystite sont les mêmes que pour les cystites simples en ajoutant les Entérobactéries. Dans ce cas la nitrofurantoïne sera utilisée en première intention, puis en seconde intention la cefixime, ciprofloxacin, ofloxacin, loméfloxacin ou norfloxacin seront prescrits.

Les cystites sont dites récidivantes, lorsque la patiente fait plus de 4 épisodes d'infections urinaires par an. Chaque épisode sera alors traité par l'association Fosfomycine/trométamol et en seconde intention le cotrimoxazole sera utilisé.

Une pyélonéphrite se caractérise le plus souvent par des douleurs lombaires associées. Dans ce cas un ECBU et une échographie rénale doivent être effectués. Concernant les infections urinaires provenant sur sondes, un ECBU doit également être réalisé. Si le résultat est positif et que le patient présente de la fièvre, un traitement doit être mis en place. En cas d'absence de symptômes associés le traitement n'est pas nécessaire. La ceftriaxone (relayé après 2 à 3 jours par la cefixime ou l'amoxicilline par voie orale) ainsi que la ciprofloxacin et l'ofloxacin sont prescrits en première intention. Le tableau XXVI situé en annexe résume les différents antibiotiques à utiliser en fonction des diverses situations cliniques.

Les infections génitales sont causées par divers germes, et le traitement est généralement constitué d'antifongiques. Le tableau XXVII situé en annexe résume tous les traitements des infections génitales féminines. Ici nous ne développerons que les traitements antibiotiques utilisés pour traiter ces infections. Le métronidazole constitue le traitement de première intention des vaginites à *Trichomonas vaginalis* et à *Gardnerella vaginalis*. Dans le cas des dernières vaginites, le traitement de seconde intention est constitué de l'azithromycine et de l'association amoxicilline/acide-clavulanique. Ces deux derniers antibiotiques additionnés de la ceftriaxone et de la cefixime sont aussi utilisés pour traiter la bartholinite et les cervico-vaginites. La doxycycline permet de traiter la syphilis, la bartholinite ainsi que des vaginites

causées par *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. Enfin les vaginites à *Mycoplasma genitalium* seront traitées par l'azithromycine. En annexe, le tableau XXVI résume l'utilisation des antibiotiques dans les diverses situations cliniques. La figure 22 résume quels antibiotiques peuvent être utilisés avec quels immunosuppresseurs dans le cas d'infections urinaires et génitales.

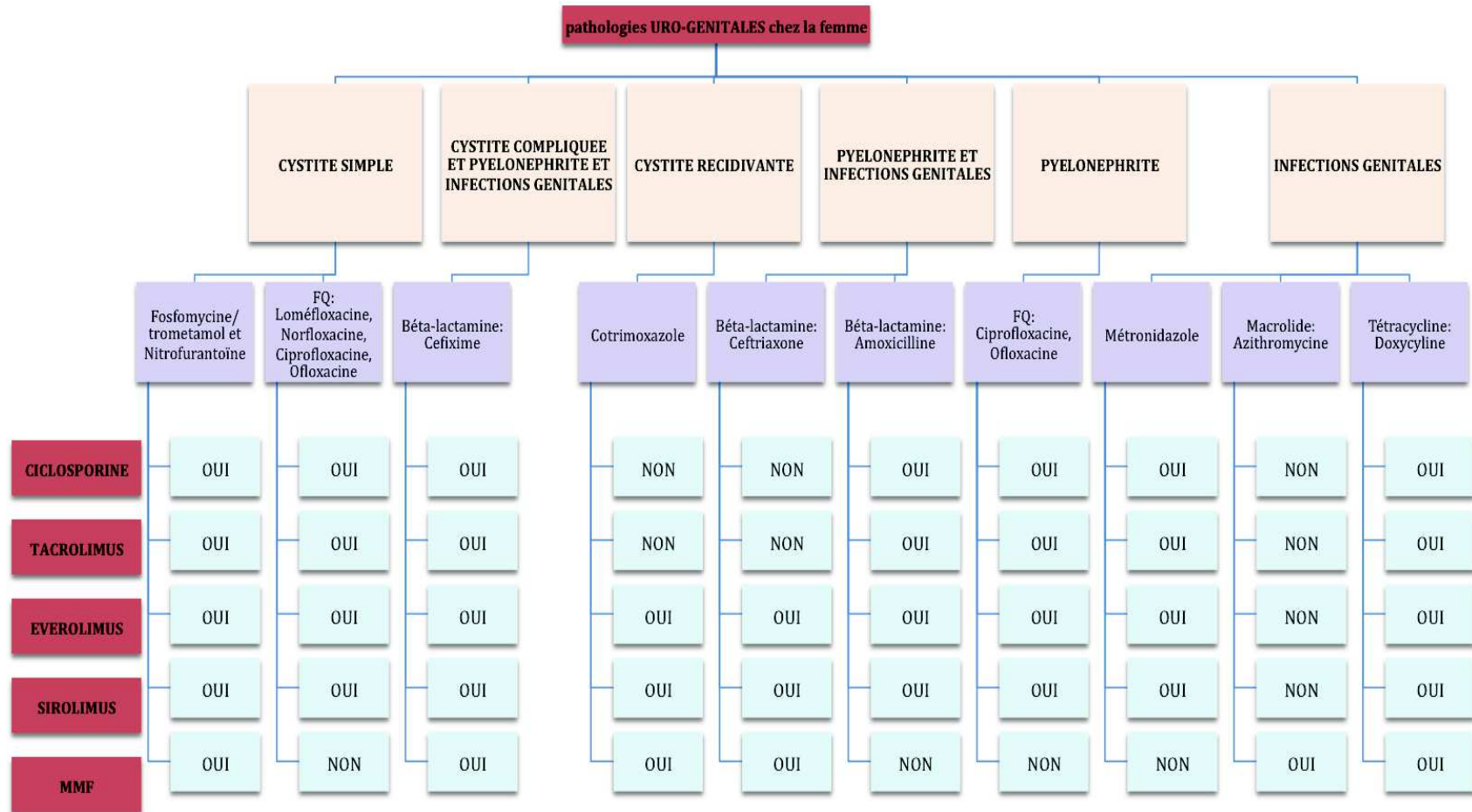


FIGURE 22 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES URINAIRES ET GÉNITALES FÉMININES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

2. CHEZ LES HOMMES.

Les hommes ne font pas d'infection urinaire, ce sont des prostatites ou rarement des pyélonéphrites.

Les infections de la prostate sont causées par les *Escherichia coli* et les entérocoques principalement. Elles sont traitées par la ceftriaxone, la cefotaxime ou l'amoxicilline/acide-clavulanique associés pour les formes graves avec les aminosides. En seconde intention le cotrimoxazole ou l'ofloxacine seront envisagés. En cas de prostatites chroniques dues aux *Chlamydia*, la doxycycline sera prescrite.

Les épидidymites sont dues aux *Chlamydia*, Gonocoques, Entérobactéries, Streptocoques ou encore aux Entérocoques. Le traitement de première intention se constitue de C3G associé ou non d'aminosides, d'amoxicilline par voie IV ou d'ofloxacine. En 2^{ème} intention la doxycycline ou l'ofloxacine sont préconisés(ANTIBIOLOR 2014)(ANTIBIOLOR 2015).

Comme pour les infections urinaires féminines, la figure 23 résume l'utilisation des antibiotiques et des immunosuppresseurs.

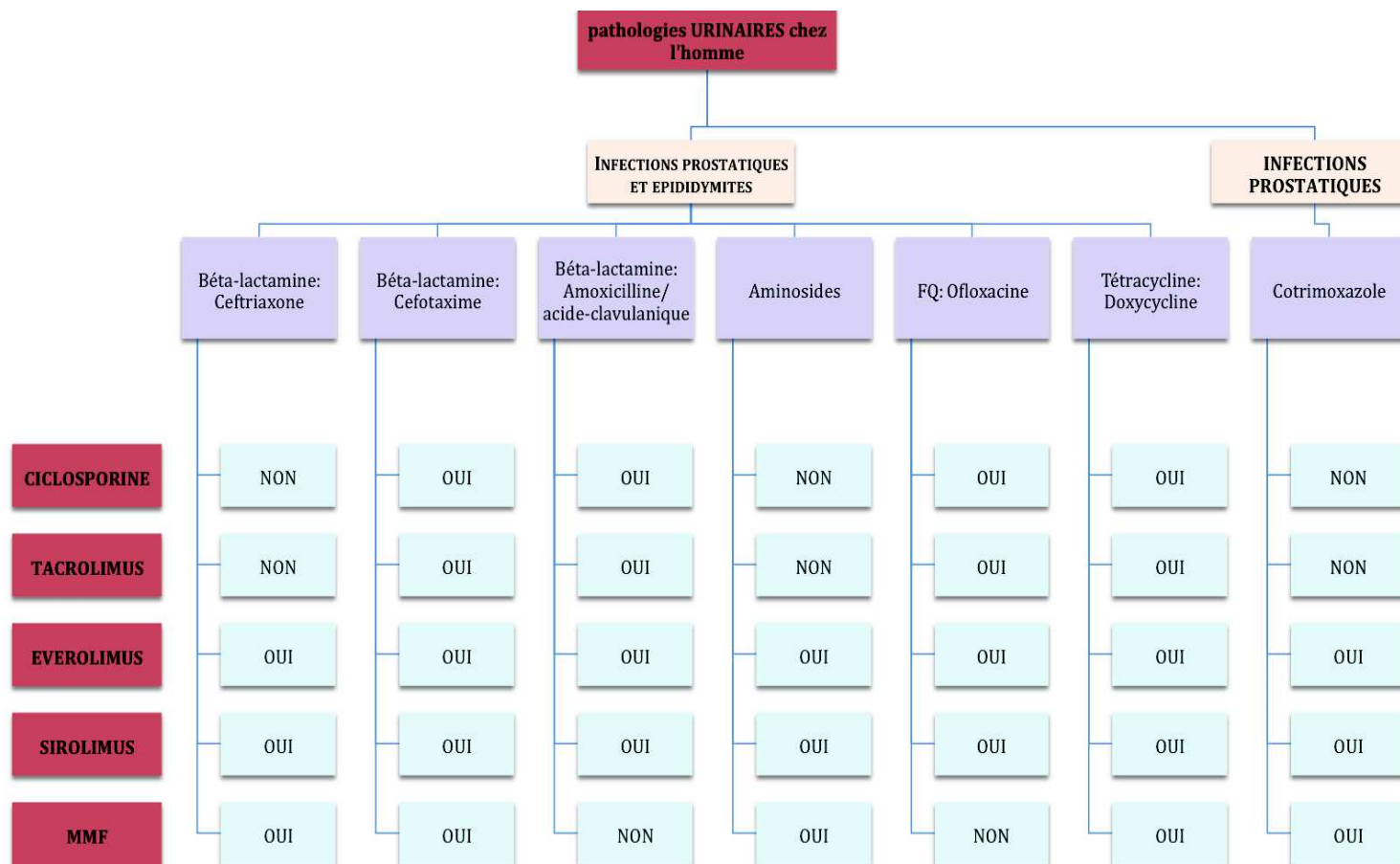


FIGURE 23 : TRAITEMENTS DES INJECTIONS URINAIRES MASCULINES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

III. LES INFECTIONS DIGESTIVES.

Les sigmoïdites diverticulaires se définissent par la présence de diverticules au niveau du colon. Elles sont dues aux entérobactéries, aux bactéries anaérobies et aux entérocoques. Le traitement de 1^{ère} intention se constitue de l'amoxicilline/acide clavulanique. En seconde intention on utilisera la ceftriaxone, l'ofloxacine, la levofloxacine ou la ciprofloxacine associé au métronidazole. La durée de traitement est longue, environ une dizaine de jours.

Les cholécystites sont des inflammations de la vésicule biliaire. Le même traitement est envisagé que celui utilisé pour les sigmoïdites. Seule la Levofloxacine n'est pas utilisée en deuxième intention pour les cholécystites. Le traitement doit être pris pendant 8 jours.

Les diarrhées aiguës sont des pathologies fréquemment rencontrées en ville. Elles sont causées par divers pathogènes et ont des présentations cliniques différentes. Les situations cliniques sont résumées dans le tableau XXVIII situé en annexe. Les antibiotiques utilisés pour traiter ce type de pathologie sont les fluoroquinolones (la norfloxacine, la ciprofloxacine et l'ofloxacine), le métronidazole, la vancomycine, la ceftriaxone l'azithromycine et la doxycycline.

Les gastrites à *Helicobacter pylori* ne sont traitées par antibiotique que lorsque le patient est atteint d'ulcère ou de gastrite. En première intention une trithérapie est envisagée, celle-ci se compose de :

- clarithromycine ;
- amoxicilline ;
- inhibiteur de la pompe à protons.

En cas de contre-indication à la clarithromycine ou à l'amoxicilline, ceux-ci sont remplacés par le métronidazole ou le tinidazole. Le traitement doit être de 7 à 14 jours(ANTIBIOLOR 2014)(ANTIBIOLOR 2015).

Le traitement des infections digestives en fonction des immunosuppresseurs et résumé dans la figure 24.

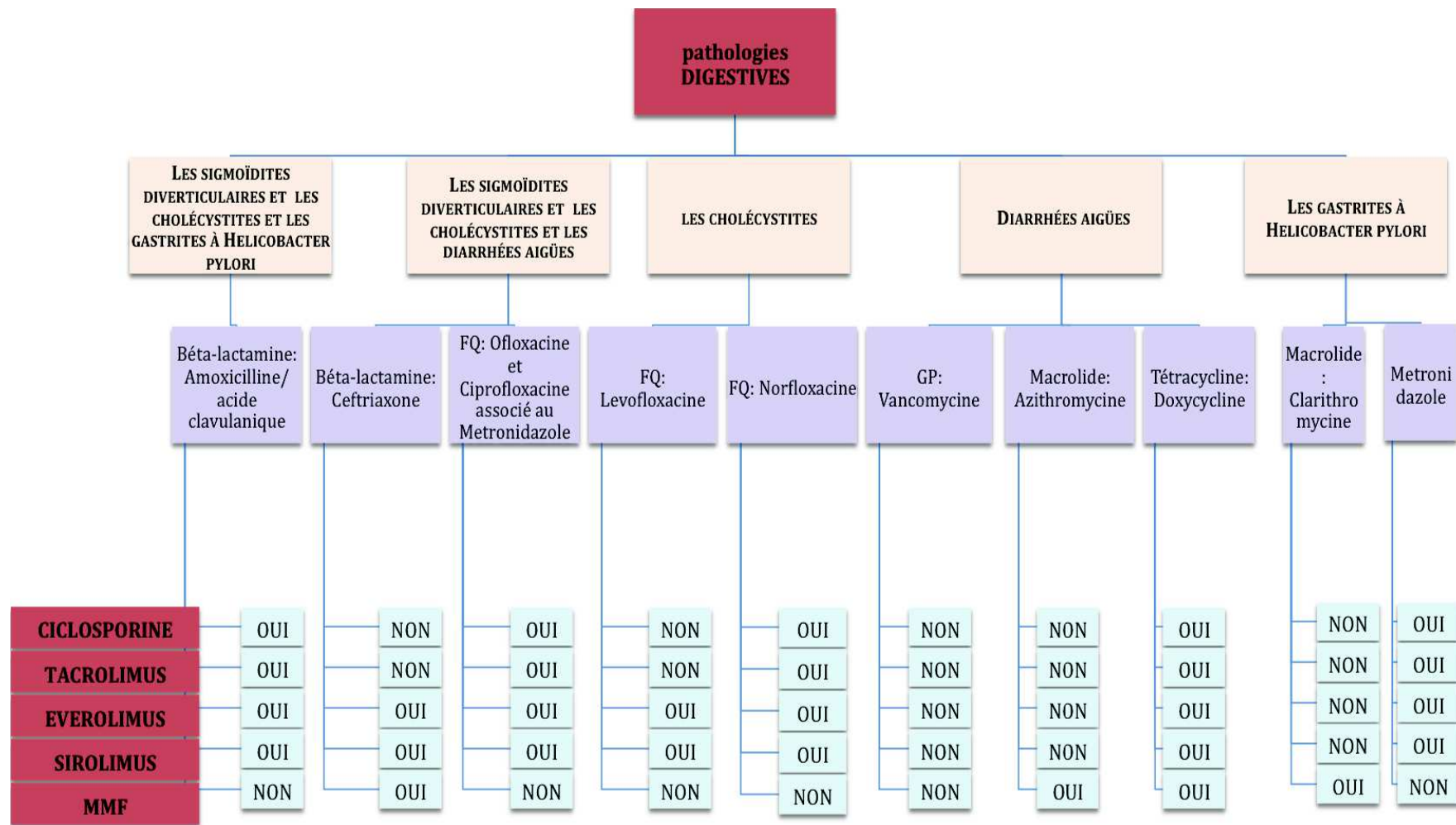


FIGURE 24 : TRAITEMENTS DES INFECTIONS DIGESTIVES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

IV. LES INFECTIONS CUTANÉES.

Les streptocoques et les staphylocoques constituent les agents pathogènes des infections cutanées. Le traitement de première intention se compose d'amoxicilline associé ou non à l'acide clavulanique. Dans le cas des furoncles causés exclusivement par les staphylocoques la pristinamycine sera prescrite en première intention et la cloxacilline en seconde intention. La pristinamycine sera également envisagée en cas d'échec ou de contre indication à l'amoxicilline +/- acide clavulanique. Les posologies sont résumées dans le tableau XXIX situé en annexe.

En cas de plaies, de coupure, de piqûre, de brûlure l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ainsi que la cloxacilline seront les traitements de 1^{ère} intention. En seconde intention sont envisagés la pristinamycine, la clindamycine, la doxycycline.

Lors de morsures de chien, de chat, de rat ainsi que de griffades, diverses bactéries peuvent être transmises et l'amoxicilline/acide clavulanique, la doxycycline ou l'azithromycine constituent les traitements de choix. Les traitements des différentes infections cutanées par inoculation sont résumés dans le tableau XXX situé en annexe.

La maladie de Lyme est causée par une morsure de tique, or suite à une telle morsure l'antibiothérapie n'est pas systématique. Chez la femme enceinte et les enfants l'antibiothérapie peut être mise en place à chaque piqûre et celle-ci se compose d'amoxicilline. Dans le cas où la tique n'est retirée que 48h après sa morsure, une prévention est envisagée à l'aide de doxycycline en dose unique. En cas de lésions évolutives et de sérologie positive au genre *Borrelia* les traitements antibiotiques seront mis en place. Les antibiotiques choisis seront fonction de la clinique. Le choix se fera entre l'amoxicilline, la ceftriaxone, la doxycycline et la cefuroxime. Les traitements sont répertoriés dans le tableau XXXI situé en annexe.

Les pathologies cutanées sont résumées dans la figure 25.

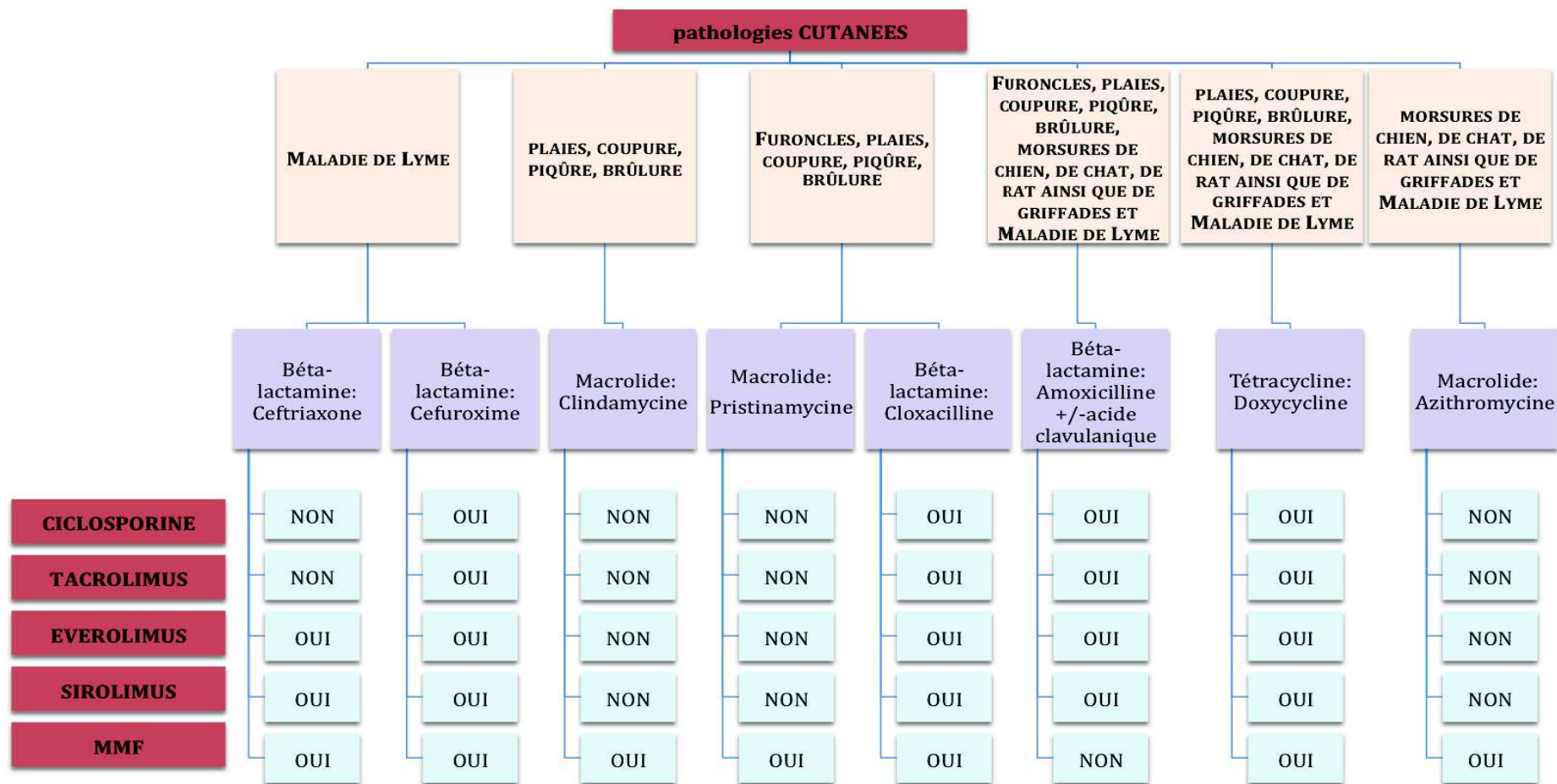


FIGURE 25 : TRAITEMENTS DES PATHOLOGIES CUTANÉES EN FONCTION DES IMMUNOSUPPESSEURS.

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

**PARTIE 4 : SUIVI DES PATIENTS
TRANSPLANTES, ENQUETE AUPRES DE
PHARMACIES D'OFFICINE, ELABORATION
D'UN OUTIL D'AIDE A LA DISPENSATION
ET A LA PRESCRIPTION.**

Dans les paragraphes précédents, nous avons vu que le patient transplanté est un patient poly-médicamenté. La transplantation rénale n'étant pas toujours « optimale », certains patients restent en insuffisance rénale chronique après la greffe. La prise en charge de ces patients est donc double : prise en charge de la transplantation ainsi que de l'insuffisance rénale chronique.

Les patients transplantés ont leur fonction rénale qui décline au cours du temps. Pour éviter une diminution trop rapide de la fonction rénale, des facteurs de risque peuvent être surveillés et corrigés.

Devant toute diminution de la fonction rénale, diverses causes doivent être recherchées :

- une hypovolémie ;
- une sténose de l'artère rénale ;
- la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- un rejet aigu ;
- une infection ;
- la toxicité des immunosuppresseurs.

Des facteurs de risque de la dégradation de la fonction rénale peuvent être contrôlés pour ralentir la perte fonctionnelle du greffon.

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle ;
- la protéinurie ;
- une mauvaise compliance au traitement immunosuppresseur.

De même diverses complications de l'insuffisance rénale chronique peuvent être contrôlées pour être modérées.

- l'hyperphosphatémie ;
- l'anémie ;
- l'acidose métabolique ;
- l'hyperkaliémie.

Une surveillance cardiovasculaire, biologique, infectieuse et tumorale, s'impose donc chez les patients transplantés rénaux. Les suivis des patients greffés seront détaillés ci après (DE SEIGNEUX S, HADAYA K 2008)(CAILLARD S, MOULIN B 2007).

I. LE SUIVI DES PATIENTS TRANSPLANTES.

1. LA SURVEILLANCE CARDIOVASCULAIRE.

La mortalité cardiovasculaire des patients transplantés est plus élevée que celle de la population générale.

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les transplantés. Les facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'inactivité physique peuvent être induit ou amplifier par les traitements immunosuppresseurs. En effet le diabète et la dyslipidémie peuvent être aggravés par les traitements immunosuppresseurs (les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de la mTOR), tandis que l'hypertension artérielle est amplifiée par les glucocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

A. L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

Une hypertension préexistante, une insuffisance rénale chronique, la prise de poids après la transplantation ainsi que comme développé précédemment l'emploi des immunosuppresseurs sont des causes de l'hypertension post transplantation. L'infarctus du myocarde est la première cause de décès chez les patients transplantés. La prise en charge est dans un premier temps diététique ainsi que physique, l'utilisation des anti-hypertenseurs sera envisagée comme chez les patients non transplantés.

B. LE DIABETE.

Le surpoids et l'obésité sont des pathologies plus importantes chez les transplantés rénaux que chez les transplantés d'autres organes. Ceci peut s'expliquer par la prise de cortisone et la levée des restrictions alimentaires après la transplantation. Comme précédemment pour l'hypertension artérielle, ce sont les mesures hygiéno-diététiques qui sont mise en place dans un premier temps. Chez les patients non insuffisants rénaux chroniques après la greffe, tous les traitements antidiabétiques peuvent être utilisés.

C. LES DYSLIPIDEMIES.

La dyslipidémie est aggravée par l'emploi des traitements immunosuppresseurs ainsi que par le diabète et l'insuffisance rénale chronique. La pratique d'une activité physique régulière ainsi que la mise en place de mesure diététique restent le traitement de première intention. Toutes les statines peuvent être administrées chez les transplantés rénaux. En cas d'hypertriglycémie, le gemfibrozil est le traitement préconisé.

2. LES MALADIES INFECTIEUSES ET TUMORALES.

A. LES INFECTIONS.

Celles-ci représentent la seconde cause de mortalité. Comme dans la population générale, les patients transplantés depuis plus de un an avec une immunosuppression contrôlée ont

en majorité des infections pulmonaires et urinaires. La vaccination doit également être contrôlée.

B. LES TUMEURS MALIGNES.

Ce sont les immunosuppresseurs qui augmentent l'incidence des tumeurs. Le suivi est le même que pour les patients non transplantés et passe donc par des examens type mammographie, coloscopie, frotti utérins. Pour les patients transplantés un suivi dermatologique annuel et un examen des reins natifs (à risque de dégénérescence cancéreuse à partir de kystes) sont recommandés.

3. LES ANOMALIES BIOLOGIQUES.

A. LES ANEMIES.

Comme pour les autres complications, les traitements immunosuppresseurs sont également à l'origine de l'anémie. Lorsque le patient atteint le stade 3 de l'insuffisance rénale chronique, une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine, de fer ou de vitamine est observée. Une infection virale ou une microangiopathie thrombotique peuvent aussi être des causes de l'anémie. Si aucune des causes précédentes n'est détectée les injections d'EPO peuvent être envisagées.

B. LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

L'ostéoporose est due à l'utilisation des corticoïdes ainsi qu'à une hyperparathyroïdie. Le risque de fracture est alors plus élevé. Un bilan phosphocalcique et parathyroïdien est recommandé, ainsi qu'une densitométrie osseuse.

C. L'ACIDOSE METABOLIQUE.

L'acidose métabolique est secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Le contrôle du dioxyde de carbone total est alors effectué. Une supplémentation en bicarbonate peut alors être envisagée (avec de l'eau de Vichy par exemple) ou des chélateurs de phosphate à base de calcium (carbonate ou acétate de calcium).

D. HYPERKALIEMIE.

Toujours en cas d'insuffisance rénale chronique, une hyperkaliémie est observée. Elle peut être traitée par des résines échangeuses d'ion et/ou une modification du traitement anti-hypertenseur.

Le suivi des patients transplantés se fait dans les centres de transplantation par les néphrologues environ tous les trimestres. Lors de ces consultations, les bilans sanguins sont effectués, ainsi que le dosage de l'immunosuppression 12 heures après la dernière prise médicamenteuse. Des examens annuels sont programmés (échographie du rein, bilan cardiologique, dermatologie...)

En dehors de ces visites, le patient transplanté peut rencontrer divers professionnels de santé. Son médecin généraliste pour des pathologies ponctuelles, son dentiste, ses infirmiers, son pharmacien par exemple.

Le rôle du médecin traitant est alors primordial et la connaissance des médicaments immunosuppresseurs ainsi que de l'état physiopathologique du patient est essentielle (DE SEIGNEUX S, HADAYA K 2008)(CAILLARD S, MOULIN B 2007).

D'après l'étude bibliographique menée dans la seconde partie, on se rend compte que ce sont principalement les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques qui posent des problèmes lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs. Quelques molécules sont aussi à éviter dans certaines familles. Pour les conseils associés aux médicaments ainsi que les mesures hygiéno-diététiques et les conseils d'automédication, les pharmaciens doivent aussi connaître les traitements des patients transplantés. J'ai diffusé un questionnaire aux équipes officinales pour évaluer leurs connaissances concernant ces diverses interactions, cette étude est présentée dans la partie suivante.

II. ENQUETE AUPRES DES OFFICINAUX.

1. PRESENTATION DE L'ENQUETE.

Comme nous l'avons vu précédemment les niveaux d'interaction médicamenteuse entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques diffèrent selon les sources consultées, de plus beaucoup d'antibiotiques interagissent avec les immunosuppresseurs. Il m'a paru indispensable de diffuser ce questionnaire pour connaître l'état des connaissances des équipes officinales. Ce questionnaire permet de déterminer dans quelles proportions les équipes officinales sont confrontées à la délivrance des immunosuppresseurs. Les réponses à cette enquête proviennent des pharmaciens, préparateurs, étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs. Quinze questions fermées constituaient ce questionnaire présenté en annexe dans le tableau XXXII. Les trois premières questions concernaient les officines et leurs environnements. Les six questions suivantes permettaient d'estimer les immunosuppresseurs dispensés et le nombre de patients transplantés reçus dans les officines. Enfin les cinq dernières questions permettaient d'évaluer l'état des connaissances des équipes officinales concernant les interactions entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques.

Le questionnaire a été publié du 24 Avril 2014 au 12 Mai 2014 (soit 18 jours) sur les logiciels LGPI Global Services dans 8 800 pharmacies. Le logiciel LGPI est géré par la société Pharmagest Interactive, leader de l'informatique officinale en France. Le questionnaire était présent sur la page d'accueil des 8800 officines équipées de ce logiciel. 771 formulaires

exploitables m'ont été transmis par Mme Joëlle GENY, pharmacien responsable chez Pharmagest Interactive, sous forme d'un tableur Excel. Une impression d'écran en annexe montre le fichier Excel dans le tableau XXXIII. La base de donnée utilisée par le logiciel LGPI pour détecter les interactions médicamenteuses est le Vidal®.

2. EXPLOITATION DE L'ENQUETE.

A. QUESTIONS CONCERNANT L'ENVIRONNEMENT OFFICINAL ET LES GENERALITES SUR LES PATIENTS TRANSPLANTES.

Les 7 premières questions ont été résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU VI : RESUME DES SEPT PREMIERES QUESTIONS AU QUESTIONNAIRE.

QUESTIONS	CHOIX	REPONSES
Q°1: Participants au questionnaire	Pharmaciens	64,0%
	Etudiants en pharmacie	16,0%
	Préparateurs	18,0%
	Elèves préparateur	2,0%
Q°2: Nombre de patient reçu par jour dans les officines	Moins de 50	3,0%
	Entre 50 et 100	19,0%
	Entre 100 et 150	26,0%
	Entre 150 et 200	23,0%
	Entre 200 et 250	13,0%
Q°3: Situations géographiques des officines	Plus de 250	16,0%
	Rural	29,0%
	Urbaine	42,0%
	Semi urbaine	27,0%
Q°4: Estimation du nombre de patients possédant un dossier pharmaceutique	Sans réponse	2,0%
	Entre 0 et 25%	25,0%
	Entre 26 et 50%	35,0%
	Entre 51 et 75%	27,0%
	Entre 76 et 100%	11,0%
Q°5: Les professionnels interrogés reçoivent-ils des patients transplantés dans leurs officines	Sans réponse	1,0%
	OUI	92,0%
	NON	7,0%
Q°6: Estimation du nombre de patient	Sans réponse	1,0%
	Aucun	5,0%

transplanté reçu dans les officines	Moins de 5	62,0%
	Entre 5 et 10	26,0%
	Entre 10 et 15	5,0%
	Entre 15 et 20	1,0%
	Plus de 20	1,0%
	Sans réponse	1,0%
	Aucun	10,0%
Q°7: Parmi ces patients transplantés combien le sont du rein ?	Moins de 5	77,0%
	Entre 5 et 10	9,2%
	Entre 10 et 15	0,5%
	Entre 15 et 20	0,3%
	Plus de 20	0,4%
	Sans réponse	2,6%

Ce sont les pharmaciens qui ont répondu majoritairement au questionnaire. Les participants à l'enquête exercent principalement en milieu urbain et reçoivent entre 100 et 200 patients par jour. Seulement la moitié de ces patients ont un dossier pharmaceutique ouvert. Plus de 90% des professionnels interrogés reçoivent des patients transplantés. La majorité de ces patients ont reçu une greffe rénale, et ils représentent en moyenne moins de 5 patients par officine.

En comparant les deux dernières questions on remarque une disparité dans les réponses. 475 professionnels estiment qu'ils reçoivent moins de 5 transplantés tous organes confondus, parmi ceux-ci 6 répondent de façon aberrante car ils estiment recevoir 5 à 10 patients transplantés rénaux. Enfin, 8 personnes n'ont pas répondu à la première question, alors que 3 d'entre elles répondent à la seconde en estimant qu'ils reçoivent moins de 5 patients transplantés rénaux.

B. GENERALITES CONCERNANT LES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX ET LEURS TRAITEMENTS.

I. LES IMMUNOSUPPRESSEURS DISPENSES DANS LES OFFICINES.

Les réponses à cette question ont pu être panachées, c'est à dire que les professionnels ayant répondu au questionnaire pouvaient associer plusieurs immunosuppresseurs. Le tableau XXXIV situé en annexe reprend chaque réponse en nombre et en pourcentage.

Pour pouvoir exploiter ces données, j'ai fait la somme des réponses contenant la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil, le sirolimus et l'évérolimus. J'ai ensuite calculé les pourcentages. Les données sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU VII : RESUME DES IMMUNOSUPPRESSEURS DISPENSES.

NEORAL® , SANDIMMUN® : Ciclosporine	557	30%
ADOPORT® , ADVAGRAF® : Tacrolimus	342	19%
CELLCEPT® : Mycophenolate Mofetil	670	37%
RAPAMUNE® : Sirolimus	120	7%
CERTICAN® : Everolimus	92	5%
Sans réponse	44	2%
Total	1825	100%

On remarque que l'immunosuppresseur le plus dispensé est le mycophénolate mofétil. Le second immunosuppresseur est la Ciclosporine. On peut aussi constater que le sirolimus et l'évérolimus ne sont pas beaucoup dispensés.

II. LES CONSEILS DONNES AUX TRANSPLANTES RENAUX.

Concernant les conseils dispensés aux patients transplantés, les réponses des participants au questionnaire sont les suivantes :

TABLEAU VIII : CONSEILS DISPENSES AUX PATIENTS TRANSPLANTES.

Jamais	180	23,35%
Rarement	484	62,78%
Assez souvent	64	8,30%
Régulièrement	9	1,17%
Sans réponse	34	4,41%
Total	771	100,00%

On remarque ici qu'il est plutôt rare que les patients demandent des conseils sur leurs médicaments à leurs pharmaciens. Ceci peut s'expliquer par la bonne information reçue à l'hôpital par les patients, comme par exemple des séances d'éducation thérapeutique dans certaines structures, ainsi qu'une disponibilité des professionnels exerçant dans les centres de transplantation.

III. LES PATIENTS TRANSPLANTES PRESENTENT-ILS DES ORDONNANCES DE MEDECINS GENERALISTES ?

J'ai voulu estimer, chez les patients transplantés, les ordonnances issues des médecins généralistes.

TABLEAU IX : PRESENTATION D'ORDONNANCES ISSUES DE MEDECINS GENERALISTES PAR DES PATIENTS TRANSPLANTES.

Jamais	112	14,53%
Rarement	390	50,58%
Assez souvent	159	20,62%
Régulièrement	80	10,38%
Sans réponse	30	3,89%
Total	771	100,00%

Les officinaux estiment en majorité qu'il est rare de recevoir des ordonnances provenant de médecins généralistes. Une première explication peut être envisagée : Les transplantés doivent avoir un suivi régulier à l'hôpital pour contrôler l'absence de rejet de l'organe, de plus la dispensation des immunosuppresseurs nécessite une ordonnance initiale hospitalière valable six mois. Tous les patients ne possèdent pas de dossier pharmaceutique, il est difficile pour les officinaux de connaître l'état pathologique des patients qui ne fréquentent pas forcément toujours les mêmes officines.

En conclusion, on note que l'immunosuppresseur le plus dispensé est le mycophénolate mofétil. Il est rare que les patients demandent des conseils à leur pharmacien et qu'ils présentent des ordonnances de médecins généralistes.

C. QUESTIONS CONCERNANT LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

Pour toutes les questions à choix multiples, j'ai comptabilisé chaque proposition séparément. Par exemple, le professionnel avait le choix entre 5 réponses, il pouvait en sélectionner plusieurs, si il a coché 1, 2 et 4 j'ai comptabilisé une réponse pour la proposition 1, une pour la 2 et encore une pour la 3. J'ai ensuite calculé les pourcentages des réponses des professionnels par fonction au sein de l'équipe officinale. Pour toutes les questions j'ai choisi d'exploiter en priorité les réponses des pharmaciens qui sont en charge de la dispensation des ordonnances et du contrôle de la dispensation de tous les autres catégories professionnelles exerçant dans l'officine.

I. ASSOCIATION MACROLIDES ET IMMUNOSUPPRESSEURS.

La première question concernait l'association d'un immunosuppresseur avec un antibiotique de la famille des macrolides. Comme nous l'avons rappelé précédemment, ces derniers sont des inhibiteurs du cytochrome P450, leur association avec les immunosuppresseurs (médicament à marge thérapeutique étroite) n'est pas recommandée en raison de l'augmentation de la concentration sanguine entraînant une toxicité rénale des immunosuppresseurs.

Le détail des réponses à cette question est résumé dans le tableau XXXV situé en annexe.

Le tableau situé ci-dessous résume les réponses synthétisées et calculées comme décrit précédemment.

TABLEAU X : RESUME DES REPONSES CONCERNANT L'ASSOCIATION DES MACROLIDES ET DES IMMUNOSUPPRESSEURS.

	Pharmaciens	Etudiants en pharmacie	Préparateurs	Apprentis	Total
Augmentation concentration de l'IS	316 soit 31%	91 soit 32%	37 soit 17%	7 soit 29%	451 soit 29%
Diminution concentration de l'IS	85 soit 8%	21 soit 7%	34 soit 16%	3 soit 13%	143 soit 9%
Contrôle de la fonction rénale	208 soit 20%	63 soit 22%	63 soit 29%	2 soit 8%	336 soit 22%
Induction enzymatique	92 soit 9%	22 soit 8%	18 soit 8%	5 soit 21%	137 soit 9%
Inhibition enzymatique	284 soit 28%	86 soit 30%	39 soit 18%	6 soit 25%	415 soit 27%
Sans réponse	32 soit 3%	3 soit 1%	24 soit 11%	1 soit 4%	60 soit 4%
Total	1017	286	215	24	1542

Les pharmaciens classent correctement les macrolides dans la classe des médicaments inhibiteurs enzymatiques. De ce fait ils sont également majoritaires à sélectionner la réponse « augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur ». Enfin 20% de ceux-ci pensent au contrôle de la fonction rénale en cas d'association des immunosuppresseurs et des macrolides. Notons que les étudiants en pharmacie en proportion sont plus nombreux que les pharmaciens à avoir coché les réponses correctes. Les connaissances de cette catégorie professionnelle sont plus actuelles que celles des pharmaciens, même s'ils n'associent pas dans tous les cas l'inhibition enzymatique avec l'augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur. Il faut également noter que 20% des pharmaciens ne connaissent pas l'effet de l'association des macrolides et des immunosuppresseurs. C'est en effectuant ce constat que l'on remarque l'importance de former ces derniers sur ce phénomène.

II. ASSOCIATION CICLOSPORINE ET AMINOSIDES.

Cette seconde question consistait à choisir la caractérisation de l'interaction entre la ciclosporine et les aminosides. Les quatre catégories d'interactions médicamenteuses étaient proposées : A prendre en compte ; précaution d'emploi, déconseillée, contre-indiquée.

L'association des aminosides avec la ciclosporine est une association à prendre en compte.

Le tableau situé ci-dessous reprend toutes les réponses données par les professionnels interrogés.

TABLEAU XI : ASSOCIATION CICLOSPORINE ET AMINOSIDES

	Pharmaciens	Etudiants en pharmacie	Préparateurs	Apprentis	Total
A prendre en compte	97 soit 20%	12 soit 10%	22 soit 16%	3 soit 20%	134 soit 17%
Nécessitant des précautions d'emploi	88 soit 18%	38 soit 31%	25 soit 18%	2 soit 13%	153 soit 20%
Déconseillée	143 soit 29%	33 soit 27%	40 soit 28%	3 soit 20%	219 soit 28%
Contre indiquée	125 soit 25%	36 soit 29%	22 soit 16%	4 soit 27%	187 soit 24%
Sans réponse	39 soit 8%	4 soit 3%	32 soit 23%	3 soit 20%	78 soit 10%
Total	492	123	141	15	771

Vingt pourcent des pharmaciens classent correctement l'association ciclosporine et aminosides en association à prendre en compte. Ils sont plus d'un quart (29%) à considérer l'association comme déconseillée. Contrairement à la question précédente, les étudiants sont 10% à sélectionner la réponse « à prendre en compte », alors qu'ils estiment à environ 30% que l'association est déconseillée, contre indiquée ou nécessite des précautions d'emploi.

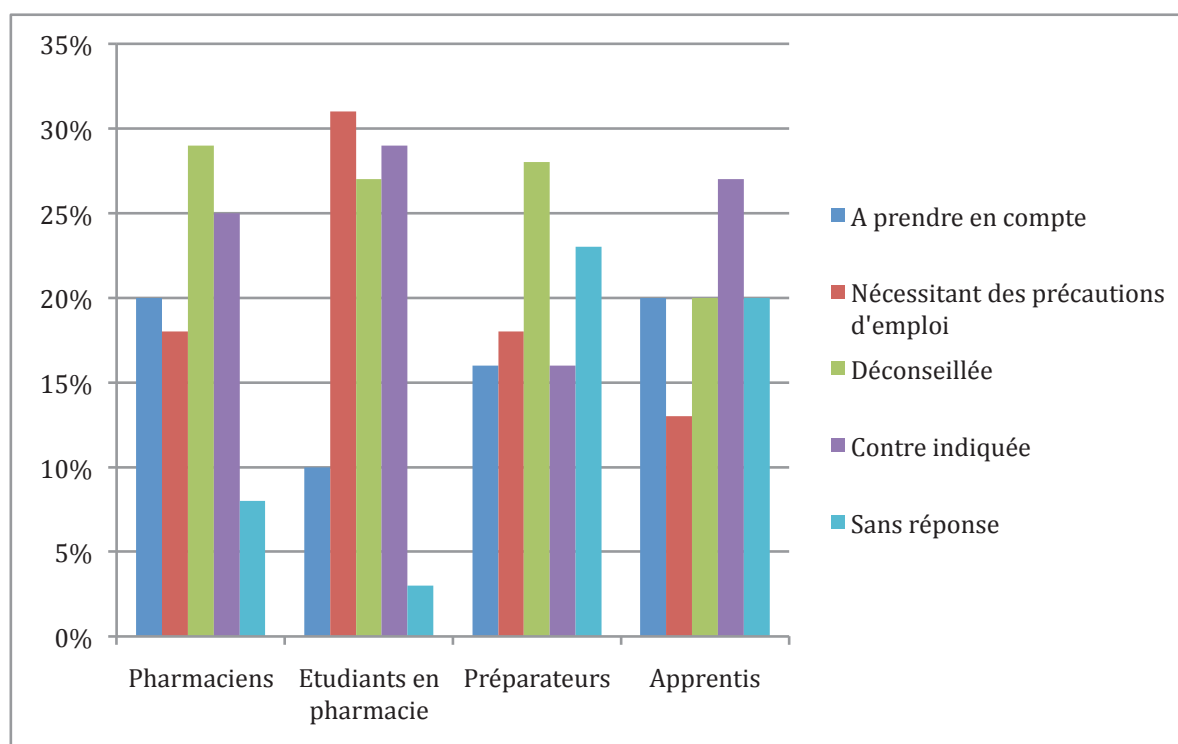


FIGURE 26 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'ASSOCIATION DES AMINOSIDES ET DE LA CICLOSPORINE.

On remarque avec la figure située ci-dessus que toutes les catégories professionnelles « surclassent » l'interaction entre les aminosides et la ciclosporine. Tous les niveaux d'interactions médicamenteuses ne peuvent être connus par les professionnels de santé, le logiciel de dispensation LGPI détecte et alerte les professionnels sur les interactions. Dans

l'exercice de la pharmacie au quotidien. Les niveaux d'interactions permettent au professionnel d'être plus ou moins alerté face à une association délétère. Or dans le cas d'un traitement immunosuppresseur même une association classée en précaution d'emploi doit être signalée aux patients et aux médecins prescripteurs et ceci pour permettre de contrôler les taux de l'immunosuppresseur pendant l'association des deux molécules.

III. ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.

La question 12 était posée de la façon suivante : Quelles classes d'antibiotiques sont responsables d'interactions médicamenteuses lors de l'association avec un immunosuppresseur ? Les choix étaient les: Aminosite, Sulfamide, Céphalosporine, Cycline, Rifamycine.

Le tableau XXXVI situé en annexe reprend toutes les réponses des participants.

Les antibiotiques qui sont à utiliser avec prudence avec les immunosuppresseurs sont les aminosides, les sulfamides ainsi que la rifamycine. Ces trois classes d'antibiotiques sont responsables d'interactions médicamenteuses lors de leurs prises concomitantes avec les immunosuppresseurs.

On obtient le tableau suivant par la même technique de calcul expliquée auparavant:

TABLEAU XII : RESUME CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.

Catégories professionnels	Pharmaciens	Etudiants en pharmacie	Préparateurs	Apprentis
Aminosides	83,86%	85,59%	45,45%	50,00%
Sulfamides	40,91%	23,73%	40,00%	60,00%
Céphalosporines	11,82%	15,25%	36,36%	20,00%
Cyclines	31,14%	41,53%	23,64%	30,00%
Rifamycine	57,05%	55,93%	35,45%	50,00%

On remarque que 84% des pharmaciens classent les aminosides dans les antibiotiques à utiliser avec prudence avec les immunosuppresseurs. Ils sont 41% à estimer que l'association des sulfamides et des immunosuppresseurs peut être nocive. Enfin concernant la Rifamycine 57% connaissent les interactions avec les immunosuppresseurs.

Pour les étudiants on peut noter que la tendance est la même que pour les pharmaciens concernant les aminosides et la rifamycine. Cependant ceux-ci ont plus souvent sélectionné les cyclines que les sulfamides. Les sulfamides n'interagissent qu'avec la ciclosporine et le tacrolimus, avec l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'emploi de cette molécule étant rare l'interaction n'est pas toujours connue.

On remarque ici que les aminosides, médicaments néphrotoxiques, et la rifamycine, inducteur enzymatique, sont tout de même largement reconnus comme des antibiotiques responsables d'interactions médicamenteuses pour les pharmaciens et les étudiants. La figure suivante permet de montrer cette tendance. Il faut également noter que la plupart des professionnels ne considèrent pas les sulfamides comme des antibiotiques responsables d'interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. La formation doit être accentuée sur ces types d'interactions.

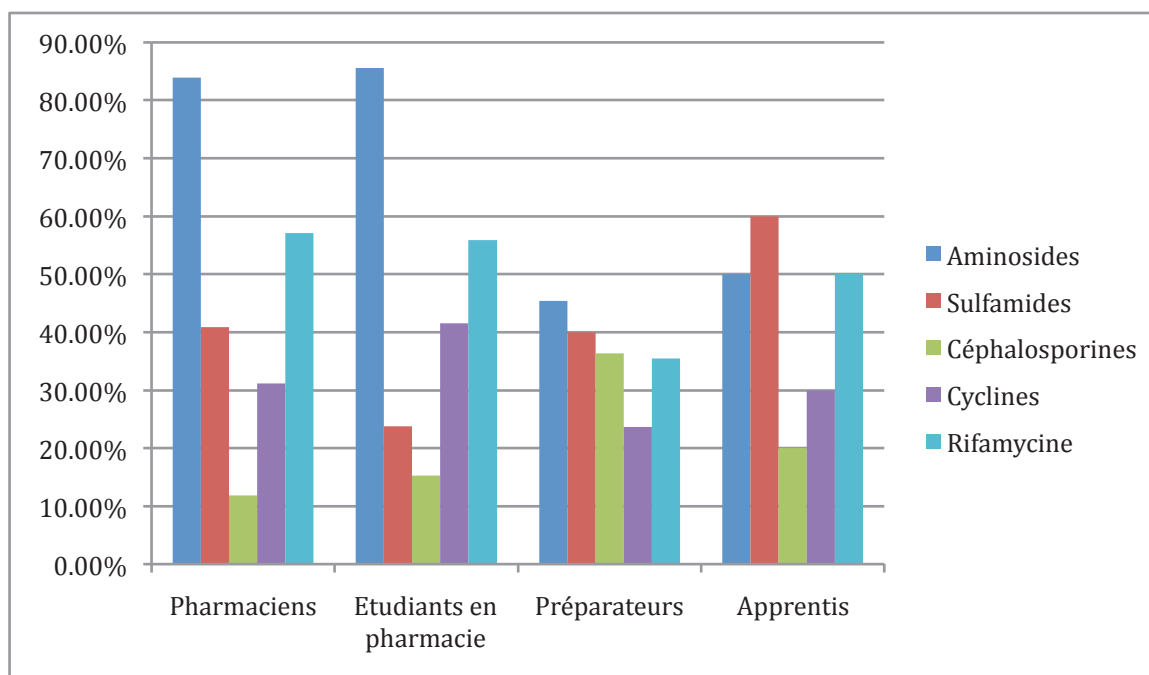


FIGURE 27 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT LES ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES IMMUNOSUPPESSEURS.

IV. ASSOCIATION CLASSEE EN PRECAUTION D'EMPLOI AVEC LES FLUOROQUINOLONES.

Cette question était une question à choix multiple, or il n'y avait qu'une réponse. La question était : Avec quel(s) immunosuppresseur(s) les fluoroquinolones sont à associer avec précaution ? Les propositions étaient les suivantes : ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, évérolimus, sirolimus.

Le seul immunosuppresseur qui est à utiliser avec précaution avec les fluoroquinolones est le Cellcept® soit le mycophénolate mofétil. Cependant parmi les fluoroquinolones la lévofloxacine, d'après les publications étudiées, augmente la ciclosporinémie et la tacrolémie. Ici la question concernait la famille d'antibiotique dans son ensemble. La seule réponse donc le mycophénolate mofétil.

Comme pour les questions précédentes, le tableau XXXVII situé en annexe résume les réponses détaillées, et le tableau suivant reprend chaque réponse séparément.

TABLEAU XIII : RESUME CONCERNANT LES ASSOCIATIONS CLASSEES EN PRECAUTION D'EMPLOI AVEC LES FLUOROQUINOLONES.

Catégories professionnels	Pharmaciens	Etudiants en pharmacie	Préparateurs	Apprentis
Ciclosporine	62,47%	67,26%	55,91%	57,14%
Tacrolimus	39,37%	52,21%	32,26%	14,29%
MMF	36,75%	31,17%	26,88%	14,29%
Everolimus	21,52%	24,78%	8,60%	0,00%
Sirolimus	19,42%	23,01%	10,75%	14,29%

On remarque que 37% des pharmaciens ont coché dans leurs réponses multiples le MMF. Les pharmaciens pensent en majorité que c'est la ciclosporine qui est à utiliser avec précaution avec les fluoroquinolones. Ils ont également coché en majorité la réponse « tacrolimus » avec 40% des réponses.

Avec la figure suivante, on remarque que tous les professionnels pensent que c'est la ciclosporine qui est à associer avec précaution avec les fluoroquinolones. Le mycophénolate mofétil n'est sélectionné qu'en troisième position par tous les professionnels. L'ordre dans lequel les immunosuppresseurs ont été sélectionnés par tous les officinaux est le même.

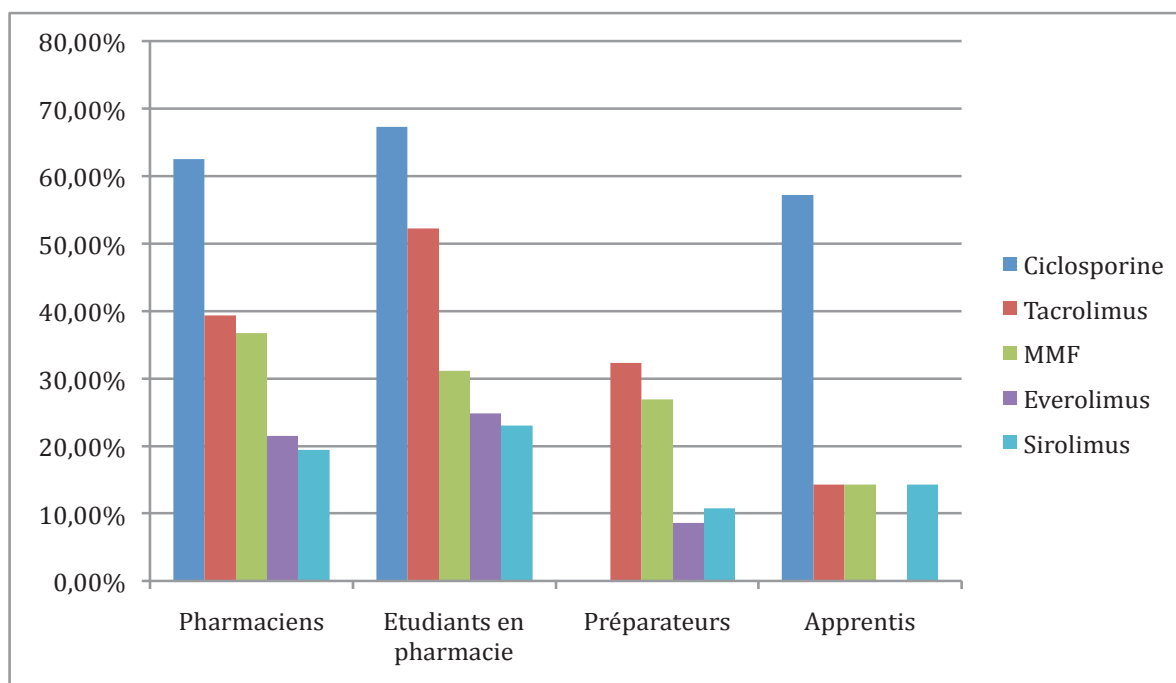


FIGURE 28 : SYNTHÈSE DES RÉPONSES DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'IMMUNOSUPPESSEUR À UTILISER AVEC PRÉCAUTION AVEC LES FLUOROQUINOLONES.

V. ORDONNANCES PRESENTANT UNE INTERACTION ENTRE UN IMMUNOSUPPRESSEUR ET UN ANTIBIOTIQUE.

Les deux dernières questions permettaient d'estimer la fréquence d'ordonnances issues de médecins généralistes comportant des interactions entre un antibiotique et un immunosuppresseur. La première question était la suivante : Avez-vous déjà été confronté à une ordonnance présentant une interaction entre un immunosuppresseur et un antibiotique ? La seconde question s'adressait aux personnes ayant répondu positivement à la question précédente : Si oui quelle a été votre intervention pharmaceutique ? Les réponses pouvant être sélectionnées étaient les suivantes :

- adaptation posologique ;
- établissement d'un plan de prise ;
- demande de dosage de l'immunosuppresseur ou d'un suivi ;
- mise en place d'une alternative thérapeutique ;
- arrêt ou refus de délivrance.

Ici je n'ai pas séparé les statuts des professionnels ayant répondu, pour permettre d'avoir une vue d'ensemble sur les officines.

TABLEAU XIV : PRESENTATION D'ORDONNANCE COMPORTANT UNE INTERACTION ENTRE UN IMMUNOSUPPRESSEUR ET UN ANTIBIOTIQUE.

Oui	108	14,01%
Non	615	79,77%
Sans réponse	48	6,23%
Total	771	100,00%

On peut tout de suite constater que la proportion de oui est faible. Ceci peut s'expliquer comme précédemment par une absence de dossier pharmaceutique ouvert pour les patients et donc une non détection des interactions, ainsi qu'un suivi très régulier des patients dans leurs centres de transplantation, et donc une proportion moins élevée de patients consultant leurs médecins généralistes. La plupart des patients transplantés connaissant bien leur traitement le rappellent à leur médecin traitant.

Je n'ai pour la seconde question tenu compte que des réponses positives à la question précédente, certains professionnels ont en effet coché non à la première question mais répondu à la seconde.

TABLEAU XV : INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.

Adaptation posologique	13	12,04%
Plan de posologie	8	7,41%
Dosage de l'IS	8	7,41%
Alternative thérapeutique	66	61,11%
Refus de délivrance	8	7,41%
Sans réponse	5	4,63%
Total	108	100,00%

On remarque donc que c'est l'alternative thérapeutique qui est l'intervention principale des professionnels officinaux. Celle-ci nécessite donc la collaboration du médecin prescripteur et du pharmacien.

VI. CONCLUSION CONCERNANT LES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES.

Les professionnels ayant répondu au questionnaire connaissent les conséquences des associations médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Mais ils sont trop nombreux à les ignorer, en effet une erreur de prescription suivie d'une délivrance non contrôlée peut avoir de lourdes conséquences pour le patient. Ils classent correctement les macrolides en inhibiteurs enzymatiques et connaissent bien les antibiotiques à associer avec prudence avec les immunosuppresseurs. On remarque néanmoins que les participants considèrent les cyclines comme des antibiotiques responsables d'interactions médicamenteuses, or il n'en est rien.

Concernant le classement de ces interactions, les professionnels sont peu nombreux à les connaître et on note qu'ils surestiment ces niveaux en classant facilement l'association de la ciclosporine et des aminosides en niveau contre-indiqué. Dans la question suivante ils ont répondu en majorité que c'est la ciclosporine qui est à associer avec précaution avec les fluoroquinolones, or l'immunosuppresseur concerné est le mycophénolate mofétil.

Enfin on remarque que la formation de tous les professionnels exerçant au comptoir n'est pas la même. Les préparateurs et étudiants en pharmacie dispensent les médicaments sous « surveillance » du pharmacien, et ils doivent donc être alertés des classes médicamenteuses pour lesquels leur vigilance doit être augmentée.

A la suite de l'étude des cas patient et de l'enquête effectuée dans les officines, on se rend compte de l'importance d'informer tous les professionnels de santé sur les effets néfastes de certaines associations entre les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Pour permettre d'informer tous les professionnels de santé rencontrant les patients transplantés, j'ai élaboré des plaquettes d'information.

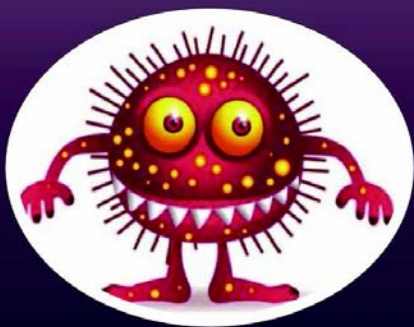
III. ELABORATION D'UN OUTIL D'AIDE A LA PRESCRIPTION ET A LA DISPENSATION.

Une publication de Adamska Z. *et al.* reprend les principales infections bactériennes contractées par les patients transplantés rénaux. Celle-ci concerne 120 patients transplantés entre janvier 2013 et juillet 2014. Pendant l'hospitalisation, 50 patients ont eu une infection bactérienne, et dans 82% des cas ces infections étaient situées au niveau urinaire. Les conséquences de ces infections peuvent être une durée plus longue d'hospitalisation, une diminution de la clairance de la créatininémie ainsi qu'un risque de réintervention chirurgicale. Il est noté également que plus de quatre-vingt pour-cent des transplantés sont touchés par une infection bactérienne dans l'année post-greffe. Les infections nosocomiales comme les pneumonies ou les infections des voies urinaires sont les plus fréquentes. Les infections postopératoires (de la plaie), ainsi que les infections provenant du donneur arrivent ensuite. Pour les patients transplantés rénaux les infections d'origine bactérienne représentent quarante-sept pour-cent de toutes les infections contractées. (ADAMSKA Z, KARCZEWSKI M, CICHANSKA L, WIECKOWSKA B *et al.*, 2015)

L'objectif de cette thèse était de créer un outil d'aide à la prescription et à la dispensation des antibiotiques chez les patients transplantés rénaux. Les schémas de la partie 3 ont été repris pour élaborer des plaquettes informatives destinées aux médecins et aux pharmaciens.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections ORL sont :

- les bêta-lactamines ;
- les macrolides et apparentés ;
- le cotrimoxazole.



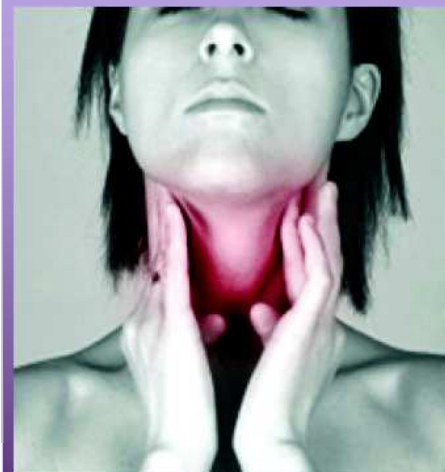
Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- les antagonistes de l'interleukine 2 : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- les anti-métabolites : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies ORL



Traitements des patients sous immunosuppresseurs

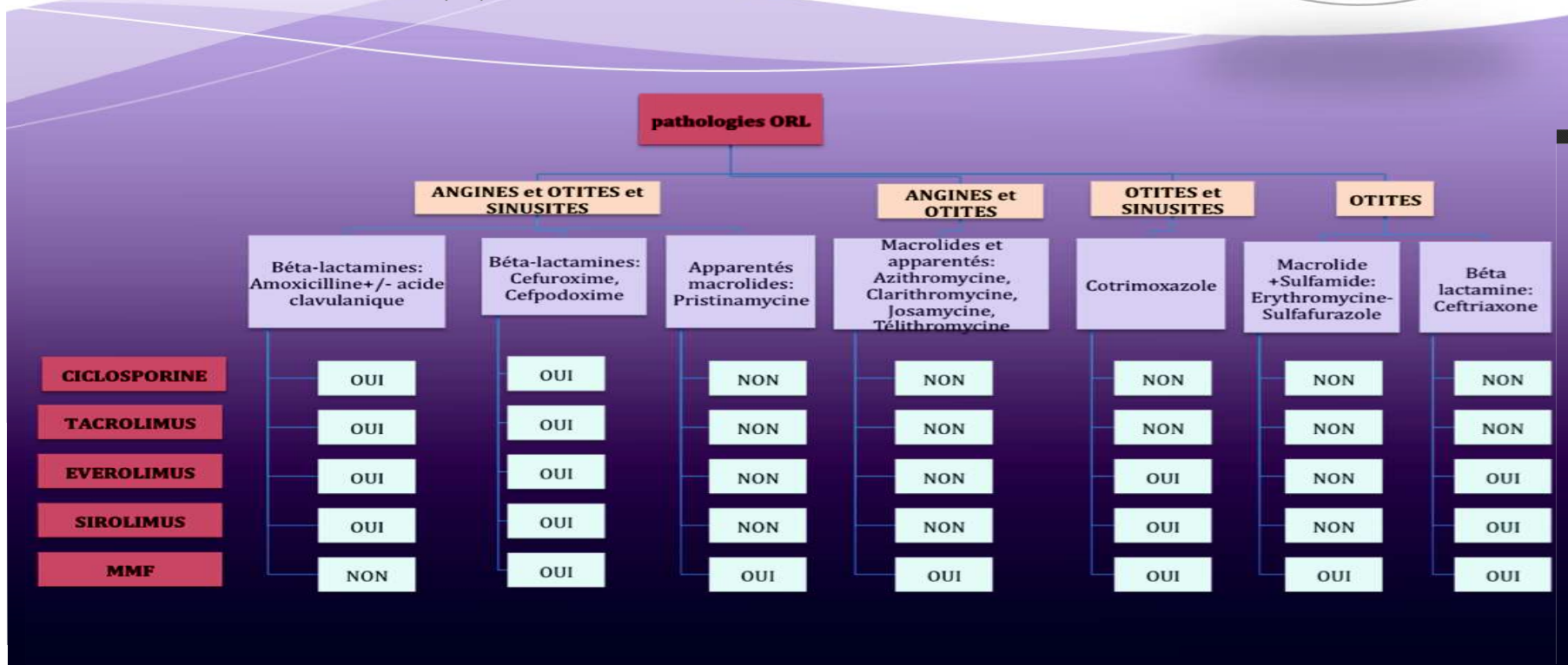


Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant face aux macrolides et apparentés du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P₄₅₀ 3A₄/A₅, entraînant un risque de surdosage lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs.

Le cotrimoxazole ainsi que la ceftriaxone sont à associer sous surveillance avec les inhibiteurs de la calcineurine.

L'amoxicilline est à associer avec le mycophénolate mofétil, sous surveillance.

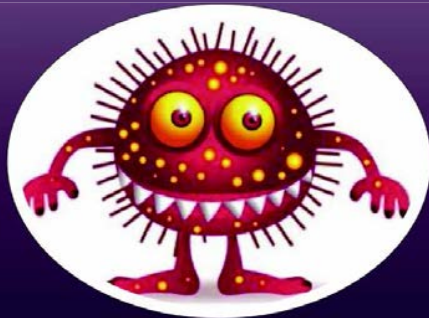


OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections respiratoires sont :

- les bêta-lactamines ;
- les macrolides et apparentés ;
- les fluoroquinolones ;
- le cotrimoxazole.



Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- *les antagonistes de l'interleukine 2* : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- *les anti-métabolites* : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies respiratoires



Traitements des patients sous immunosuppresseurs

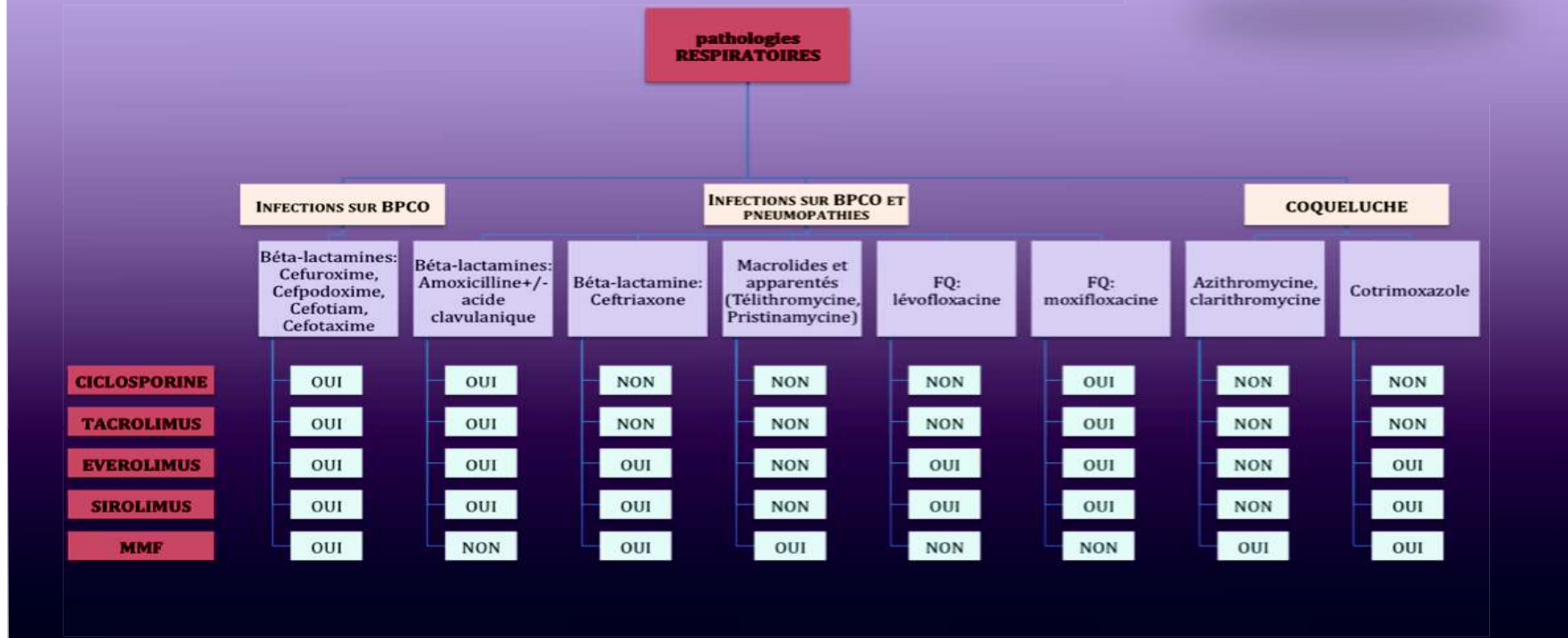


Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant face aux macrolides et apparentés du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P450 3A4/A5, entraînant un risque de surdosage lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs.

Le cotrimoxazole, la lévofloxacine et la ceftriaxone sont à associer sous surveillance avec les inhibiteurs de la calcineurine.

L'amoxicilline ainsi que les fluoroquinolones sont à associer sous surveillance avec le mycophénolate mofétil.

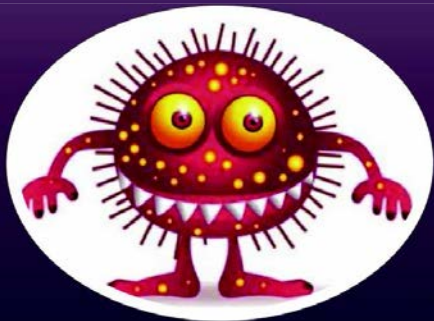


OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections digestives sont :

- les bêta-lactamines ;
- les macrolides et apparentés ;
- les tétracyclines ;
- les fluoroquinolones ;
- le métronidazole.



Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- *les antagonistes de l'interleukine 2* : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- *les anti-métabolites* : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies digestives



Traitements des patients sous immunosuppresseurs



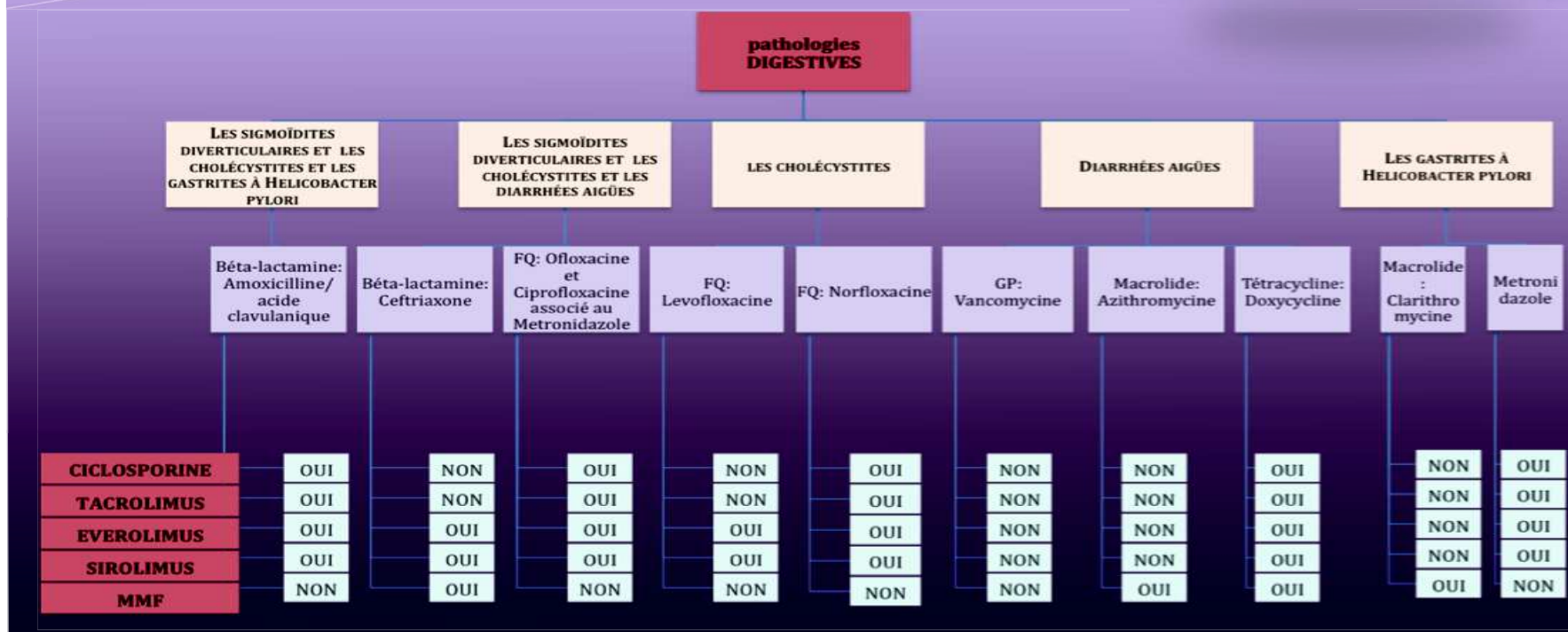
Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant face aux macrolides et apparentés du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P450 3A4/A5, entraînant un risque de surdosage lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs.

La vigilance doit être également employée avec les glycopeptides, antibiotiques néphrotoxiques.

La ceftriaxone doit être associée avec précaution avec les inhibiteurs de la calcineurine.

L'amoxicilline ainsi que le métronidazole et les fluoroquinolones sont à associer sous surveillance avec le mycophénolate mofétil.

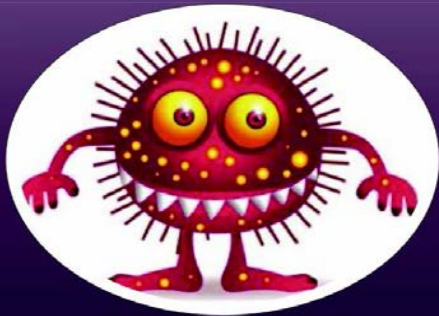


OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections urinaires féminines sont :

- les bêta-lactamines ;
- l'association fosfomycine-trométamol ;
- les macrolides et apparentés ;
- les fluoroquinolones ;
- le cotrimoxazole ;
- le métronidazole.



Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- *les antagonistes de l'interleukine 2* : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- *les anti-métabolites* : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies urinaires féminines



Traitements des patients sous immunosuppresseurs



Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant face aux macrolides et apparentés du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P450 3A4/A5, entraînant un risque de surdosage lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs.

La ceftriaxone ainsi que le cotrimoxazole doivent être associés avec précaution avec les inhibiteurs de la calcineurine.

L'amoxicilline et les fluoroquinolones associés avec le mycophénolate mofétil, nécessitent une surveillance.



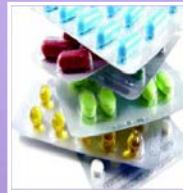
pathologies URO-GENITALES chez la femme										
	CYSTITE SIMPLE	CYSTITE COMPLIQUEE ET PYELONEPHRITE ET INFECTIONS GENITALES	CYSTITE RECIDIVANTE	PYELONEPHRITE ET INFECTIONS GENITALES	PYELONEPHRITE	INFECTIONS GENITALES				
	Fosfomycine/ trometamol et Nitrofurantoïne	FQ: Loméfloxacine, Norfloxacine, Ciprofloxacine, Ofloxacine	Béta-lactamine: Cefixime	Cotrimoxazole	Béta-lactamine: Ceftriaxone	Béta-lactamine: Amoxicilline	FQ: Ciprofloxacine, Ofloxacine	Métronidazole	Macrolide: Azithromycine	Tétracycline: Doxycycline
CICLOSPORINE	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
TACROLIMUS	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
EVEROLIMUS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
SIROLIMUS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
MMF	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections urinaires masculines sont :

- les bêta-lactamines ;
- les aminosides ;
- les fluoroquinolones ;
- les tétracyclines ;
- le cotrimoxazole.



Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- *les antagonistes de l'interleukine 2* : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- *les anti-métabolites* : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies urinaires masculines



Traitements des patients sous immunosuppresseurs



Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

La ceftriaxone ainsi que le cotrimoxazole et les aminosides doivent être associés avec précaution avec les inhibiteurs de la calcineurine.

L'amoxicilline et les fluoroquinolones sont à associer sous surveillance avec le mycophénolate mofétil.



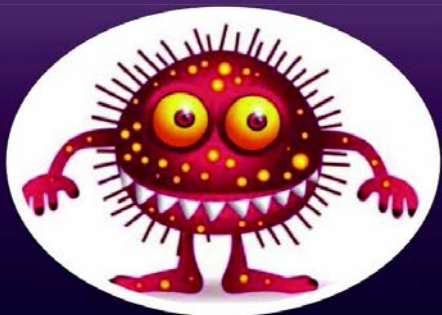
pathologies URINAIRES chez l'homme							
INFECTIONS PROSTATIQUES ET EPIDIDYMITES							
INFECTIONS PROSTATIQUES							
	Béta-lactamine: Ceftriaxone	Béta-lactamine: Cefotaxime	Béta-lactamine: Amoxicilline/ acide-clavulanique	Aminosides	FQ: Ofloxacine	Tétracycline: Doxycycline	Cotrimoxazole
CICLOSPORINE	NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	NON
TACROLIMUS	NON	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	NON
EVEROLIMUS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
SIROLIMUS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
MMF	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections cutanées sont :

- les bêta-lactamines ;
- les macrolides et apparentés ;
- les tétracyclines.



Trois classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs prescrits en transplantation rénale :

- *les inhibiteurs de la calcineurine* : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (Advagraf®, Modigraf®, Prograf®) ;
- *les antagonistes de l'interleukine 2* : évérolimus (Certican®), sirolimus (Rapamune®) ;
- *les anti-métabolites* : mycophénolate mofétil (Cellcept®).



Outil d'aide à la prescription et à la dispensation

Les pathologies cutanées



Traitements des patients sous immunosuppresseurs



Les antibiotiques et les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant face aux macrolides et apparentés du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique sur les cytochromes P₄₅₀ 3A₄/A₅, entraînant un risque de surdosage lors de leurs associations avec les immunosuppresseurs.

La ceftriaxone doit être associée avec précaution aux inhibiteurs de la calcineurine, la ceftriaxone.

L'amoxicilline et le mycophénolate mofétil sont à associer sous surveillance.



pathologies CUTANÉES								
	MALADIE DE LYME	PLAIES, COUPURE, PIQÛRE, BRÛLURE	FURONCLES, PLAIES, COUPURE, PIQÛRE, BRÛLURE	FURONCLES, PLAIES, COUPURE, PIQÛRE, BRÛLURE, MORSURES DE CHIEN, DE CHAT, DE RAT AINSI QUE DE GRIFFADES ET MALADIE DE LYME	PLAIES, COUPURE, PIQÛRE, BRÛLURE, MORSURES DE CHIEN, DE CHAT, DE RAT AINSI QUE DE GRIFFADES ET MALADIE DE LYME	MORSURES DE CHIEN, DE CHAT, DE RAT AINSI QUE DE GRIFFADES ET MALADIE DE LYME		
	Béta-lactamine: Ceftriaxone	Béta-lactamine: Cefuroxime	Macrolide: Clindamycine	Macrolide: Pristinamycine	Béta-lactamine: Cloxacilline	Béta-lactamine: Amoxicilline +/-acide clavulanique	Tétracycline: Doxycycline	Macrolide: Azithromycine
CICLOSPORINE	NON	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON
TACROLIMUS	NON	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON
EVEROLIMUS	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON
SIROLIMUS	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NON
MMF	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	OUI

OUI : utilisation de l'antibiotique avec l'immunosuppresseur possible.

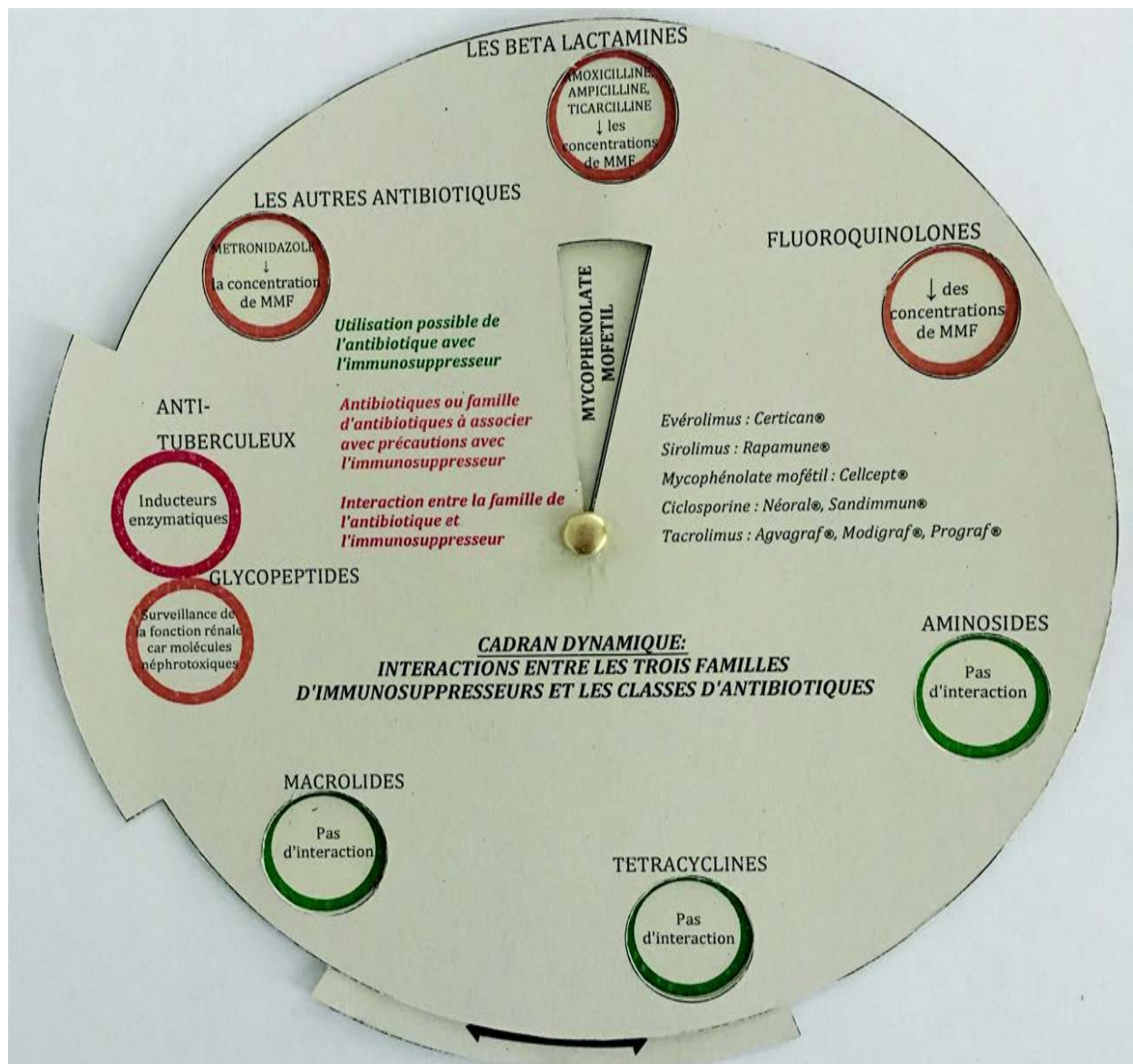
NON : l'association de l'antibiotique et de l'immunosuppresseur est contre-indiquée ou non recommandée sans surveillance.

Nous l'avons vu dans la seconde partie, les « niveaux » d'interactions médicamenteuses sont différents selon les sources consultées. Pour la dispensation des médicaments, les pharmaciens bénéficient d'un système informatisé permettant de les alerter en cas d'associations néfastes. En effet le nombre conséquent d'interactions médicamenteuses empêche les professionnels de toutes les retenir, mais ils doivent être vigilant sur certaines classes médicamenteuses reconnues comme étant responsables de nombreuses interactions. Les outils élaborés permettent de les alerter de façon rapide des diverses interactions.

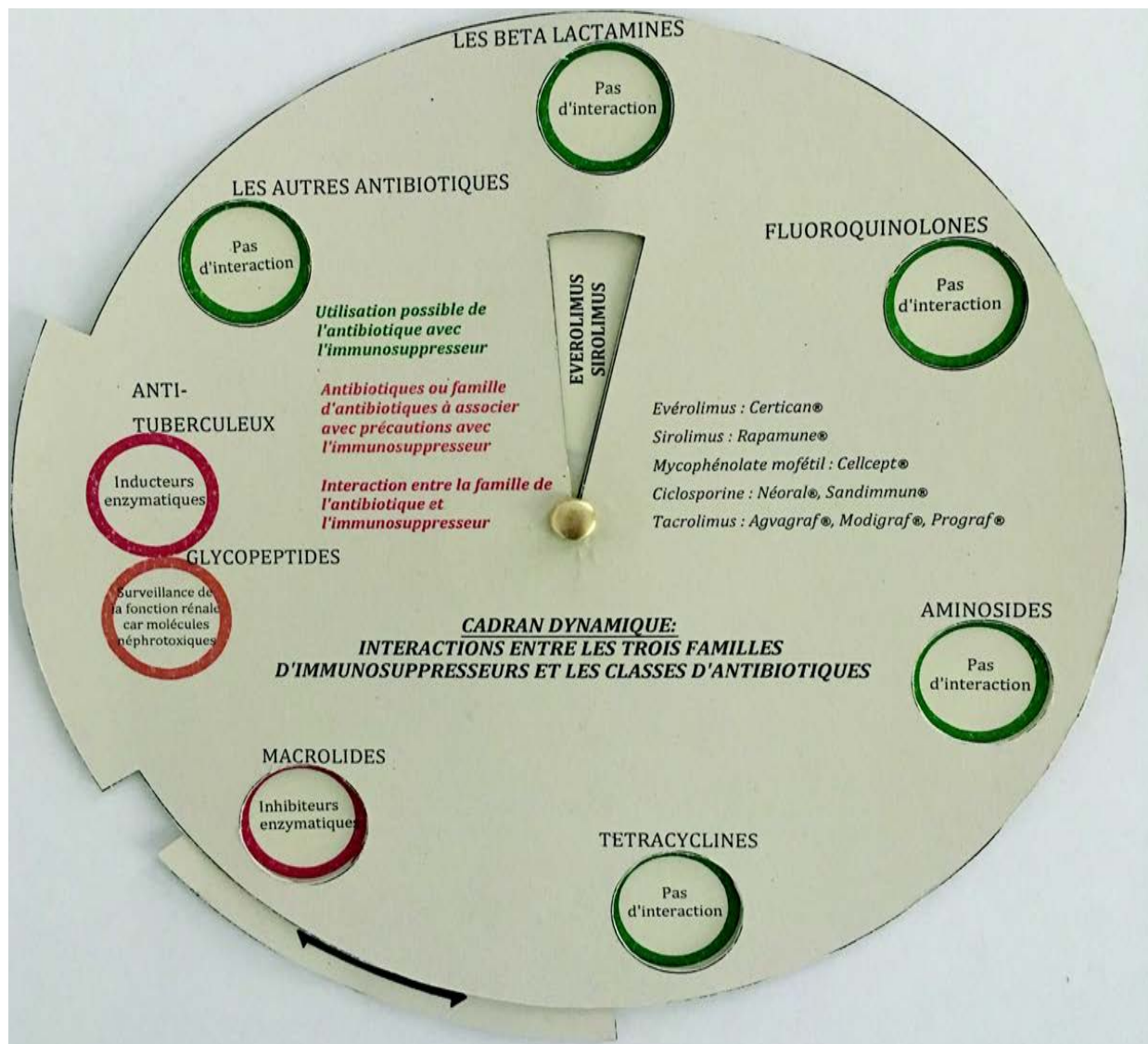
A partir des schémas présentés dans la seconde partie représentant les interactions de chaque immunosuppresseur avec les familles d'antibiotique, j'ai créé un cadran dynamique reprenant les informations des cinq immunosuppresseurs. J'ai regroupé ces derniers par famille, il y a ainsi trois positionnements possibles du cadran. Les photographies suivantes présentent les trois positions du cadran. J'ai repris les couleurs permettant de visualiser le « niveau » d'interactions médicamenteuses. Cet outil permet de visualiser rapidement et aisément les interactions selon l'immunosuppresseur administré au patient.



Ici ce sont les inhibiteurs de la calcineurine qui sont sélectionnés dans le cadran central. On peut voir qu'une vigilance est nécessaire avec toutes les classes d'antibiotiques, même si pour certaines d'entre-elles seule une molécule est concernée par l'interaction.



Concernant le mycophénolate mofétil on observe qu'une seule classe d'antibiotique est réellement contre-indiquée. Deux classes sont à placer sous surveillance lors de l'association avec l'immunosuppresseur. Enfin pour les deux autres classes d'antibiotiques ce sont seulement des molécules qui sont placées sous surveillance.



Pour les inhibiteurs de mTOR, ce sont les antibiotiques généralement responsables d'interactions médicamenteuses dont on doit se méfier, soit les macrolides, les anti-tuberculeux et les glycopeptides.

IV. LA PHARMACOVIGILANCE.

Je me suis rendue au centre régional de pharmacovigilance de Lorraine du CHRU de Nancy. J'ai pu, avec l'aide de Mme le Dr Nadine Petitpain, consulter la base de données nationale répertoriant toutes les déclarations faites sur les médicaments depuis 1985. On estime que seuls 5 à 10% des effets indésirables ou des associations néfastes pour le patient sont déclarés. Ces chiffres peuvent s'expliquer en partie par le fait que les professionnels ne déclarent pas des cas figurant dans les RCP des produits, or la déclaration de ceux-ci permettrait de les dénombrer.

La base fut consultée les 23 et 24 mai 2016. Les recherches se font à partir des DCI des médicaments. Dans un premier temps je me suis intéressée à l'association de chaque immunosuppresseur avec les antibiotiques que j'ai relevé en partie 2.

Plusieurs choix d'associations étaient possibles. Les médicaments associés :

- ont conduit à une interaction ;
- ont été co-prescrits entraînant une situation non souhaitée que ce soit un effet indésirable ou une interaction ;
- ont été prescrits en concomitance mais les molécules sélectionnées ne sont pas responsables d'un incident.

Le codage des cas n'est pas uniformisé, c'est à dire que des médicaments responsables d'interactions sont parfois notifiés en association concomitante ou en co-prescription et vice versa. Il est par conséquent difficile de relever les cas d'interactions.

J'ai donc recherché les cas où les antibiotiques étaient prescrits avec les immunosuppresseurs et dans lesquels les deux types de molécules étaient suspectés responsable d'un effet (que ce soit un effet indésirable, une augmentation ou diminution de concentration des molécules...). Le tableau présenté ci-dessous permet de détecter les cas où les deux molécules ont été co-prescrites.

TABLEAU XVI : CAS DANS LESQUELS LES MOLECULES SONT CO PRESCRITES.

	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus	Évérolimus	Mycophénolate
<i>Béta lactamines</i>					
Amoxicilline	15	8	0	4	20
Ampicilline	0	0	0	0	0
Piperacilline	7	9	0	1	9
Pivmecillinam	0	0	0	0	0
Ticarcilline	3	1	0	0	1
Ceftriaxone	3	5	0	0	7
Ertapénème	1	2	0	0	1
<i>Fluoroquinolone</i>					
Ciprofloxacine	18	11	0	1	9
Norfloxacine	4	1	0	0	0
Enoxacine,	0	0	0	0	0
Lévofloxacine	2	7	0	2	0
Moxifloxacine	2	1	0	1	1
Ofloxacine	12	14	1	1	16

Pefloxacin	2	0	0	0	0
<i>Glycopeptides</i>					
Vancomycin	15	9	0	0	10
<i>Macrolides :</i>					
Azithromycin	2	5	0	1	4
Clarithromycin	0	1	0	0	1
Clindamycin	0	0	1	0	1
Erythromycin	3	0	0	0	3
Josamycin	0	1	0	1	0
Telithromycin	0	0	0	0	0
Pristinamycin	1	1	0	1	1
Roxithromycin	2	1	1	0	1
Midecamycin	0	0	0	0	0
<i>Antituberculeux</i>					
Rifabutin	1	1	0	0	1
Rifampicin	4	5	1	0	6
<i>Tétracyclines :</i>					
Tigecycline	0	1	0	0	1
<i>Aminosides</i>					
Amikacin	6	3	0	0	2
Tobramycin	2	1	0	1	1
Framycetin	0	0	0	0	0
Gentamicin	2	1	0	1	0
Micronomicin	0	0	0	0	0
Neomycin	1	0	0	0	0
Netilmicin	0	0	0	0	0
Paromomycin	0	0	0	0	0
Streptomycin	0	0	0	0	0
<i>Autres</i>					
Acide fusidique	0	0	0	0	0
Metronidazole	12	6	0	2	7
Trimethoprim	41	51	3	7	143
Sulfamethoxazole					
TOTAL	161	146	7	24	246

On remarque avec ce tableau que

- les plus grands cas de notification concernent pour les antibiotiques le Bactrim® (triméthoprime-sulfaméthoxazole) ;
- pour les immunosuppresseurs le mycophénolate mofétil.

Le fait qu'il y ait beaucoup de cas associant le Bactrim® et les immunosuppresseurs s'explique par la mise en place de la prophylaxie anti *pneumocystis jirovecii* en post-transplantation.

Nous pouvons également noter que les familles d'antibiotique qui sont le plus à risque d'interactions médicamenteuses (les macrolides, les anti-tuberculeux et les glycopeptides) ne sont pas ceux pour lesquels il y a le plus de cas notifiés. Les fluoroquinolones sont une famille dans laquelle il y a le plus de cas détectés. J'ai, dans mon relevé des interactions constituant la seconde partie, noté que le mycophénolate mofétil voit sa concentration diminuer en cas d'association avec les fluoroquinolones. Concernant le tacrolimus et la ciclosporine une augmentation de leurs concentrations est à noter lors de leurs associations avec la lévofloxacine.

Le relevé du nombre de cas rapportés ne permettait pas de définir si ces cas étaient des incidents d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables. De plus ce n'est pas parce que les médicaments choisis sont notifiés dans le cas qu'ils sont responsables de l'incident. Les médicaments peuvent être simplement notifiés du fait de leur co-prescription avec d'autres molécules responsables de l'incident. J'ai, par conséquent, approfondi mes recherches en prenant chaque molécule et en les associant en interaction (malgré le fait que tous les cas ne soient pas forcément codés en interactions médicamenteuses). Dans la liste des cas qui m'a été proposée j'ai recherché ceux pour lesquels une augmentation ou une diminution des concentrations des molécules immunosuppressives étaient décrites. J'ai donc pu relever plusieurs cas que j'expose ci-dessous.

Interaction avec le mycophénolate :

- associé à la ciprofloxacine: Patient de 17 ans, transplanté de la moelle osseuse en mars 2007. Vingt quatre heures avant la transplantation introduction d'un traitement immunosuppresseur composé de ciclosporine. Une journée après la transplantation suspicion d'une micro-angiopathie thrombotique à la ciclosporine avec une insuffisance rénale majeure et un œdème aigu pulmonaire. La ciclosporine sera alors remplacé par l'association Solumédrol® et Cellcept®. Pendant le conditionnement, en pré-transplantation, les médecins relèvent une fièvre et une trithérapie antibiotique est mise en place, composée de tazocilline, d'amikacine et de vancomycine. Celle-ci sera stoppée après trois jours de traitement. Huit jours après la transplantation la fièvre est réapparue et un traitement par ciprofloxacine à 800mg est introduit. Les doses seront augmentées à 1200 mg à J13 jusque J15. La fièvre restant persistante,

le Bactrim® est introduit à J10 associé au Cancidas® à J11. Les taux plasmatique d'acide mycophénolique sont relevés à partir de J7. On note une diminution importante de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps à J13. La ciprofloxacine est alors arrêtée à J15 et les doses de Cellcept sont augmentées de 1800mg/j à 4500mg/j. L'aire sous la courbe augmente trois jours après l'arrêt de l'antibiotique. Une interaction entre la ciprofloxacine et le mycophénolate mofétil est alors suspectée.

Interaction avec le tacrolimus :

- associé à la rifampicine : un patient de 3 ans greffé du foie le 23 décembre 2015, et traité par Modigraf® à 0,8 mg 2x/jour. Traitement par Rifadine® à 60mg 2x/jour mis en place le 22 décembre. Le 25 décembre la concentration de tacrolimus est de 4,3 ng/ml (la normale devrait être supérieure à 5ng/ml). Le 26 on relève 3,63ng/ml, le 28 2,2ng/ml. La posologie de Modigraf® est alors augmentée à 1,2mg 2x/jour. Le 30 le bilan hépatique étant mauvais, un rejet est suspecté. Le 31, le Modigraf® est arrêté et la ciclosporine par voie intra veineuse est mise en place. Le bilan hépatique est par la suite amélioré et le 06 janvier la Rifadine® est arrêté.

Interactions avec l'évérolimus :

- associé à la rifampicine : patient transplanté hépatique en octobre 2008 pour une cirrhose induite par le virus de l'hépatite C. Le traitement immunosuppresseur se compose de corticoïde, de mycophénolate mofétil et d'évérolimus à la posologie de 0,5mg 2x/jour. En novembre 2009, le patient développe une grippe H1N1, en décembre une tuberculose à Mycobacterium. Un traitement par rifampicine (600mg/j), isoniazide (250mg/j), pyrazinamide (1500mg/j) et éthambutol (1200mg/j) est instauré. Les doses d'évérolimus sont augmentées jusqu'à 8mg 3x/j mais la concentration active reste tout de même faible, la rifampicine sera alors remplacée par la rifadine. Les concentrations actives d'évérolimus augmentent progressivement et les doses d'administration d'évérolimus sont diminuées jusqu'à 5,25mg/j. L'induction du cytochrome P450 3A4 a commencé peu après le début de la rifampicine ;
- associé à la Josacine® : Un patient transplanté rénal en novembre 2002 et traité par évérolimus à 1,5cp matin et soir et Cortancyl® à 5mg/j. En janvier 2015 le patient est traité par Josacine® pour une fièvre. Un surdosage en évérolimus est relevé et lors de l'arrêt de la Josacine® le taux de l'immunosuppresseur est revenu à la normale.

Interactions avec la ciclosporine :

- associé à la rifampicine : Une diminution des taux sérique de ciclosporine est relevé, due à l'inhibition enzymatique de l'antibiotique. Cette inhibition a eu pour

conséquence de devoir tripler les doses de ciclosporine pour obtenir la concentration souhaitée de l'immunosuppresseur ;

- associé au Zeclar® : Un enfant transplanté du rein et traité par ciclosporine depuis 1996. Le patient déclare une bronchite et sera traité par Zeclar®. La créatininémie est alors augmentée ainsi que la ciclosporinémie (atteignant environ 2x son taux habituel). A l'arrêt de l'antibiotique l'évolution a été favorable pour le patient. ;
- associé à l'érythromycine : un patient ayant reçu une allogreffe de cellule souche hématopoïétique et traité par Sandimmun®, Myfortic® et par corticoïde. L'érythromycine par voie IV est introduite à 1g en une prise le premier jour puis 250mg 3x/j pendant 5 jours. Le traitement antibiotique est introduit comme agent prokinétique. Les taux de ciclosporine sont mesurés tout au long du traitement antibiotique et ceux ci augmentent au fil du temps. La posologie de ciclosporine est alors diminuée et l'érythromycine sera par la suite arrêtée. On ne note pas d'insuffisance rénale et la créatininémie est restée à la normale. On note ici une diminution du métabolisme hépatique de la ciclosporine par l'érythromycine.

Les quelques cas relevés ici permettent à nouveau d'insister sur l'importance d'informer tous les professionnels de santé sur ces interactions médicamenteuses.

Le système national de pharmacovigilance comprend un échelon national constitué par l'ANSM et d'un échelon régional que représentent les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces centres régionaux sont au nombre de 31 et se situent dans les CHU dans les services de pharmacologie clinique.

Les professionnels de santé ainsi que les patients et les industries pharmaceutiques sont au centre du système de la pharmacovigilance. La déclaration auprès des centres de pharmacovigilance est obligatoire pour tous les professionnels de santé. Ces derniers doivent déclarer « des effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus à un médicament ». Il faut souligner que les effets indésirables graves mentionnés dans le RCP des médicaments doivent également être déclarés.

Les missions de CRPV sont les suivantes :

- recueillir les effets indésirables ;
- enregistrer, évaluer et exploiter les données ;
- travailler sur la sécurité d'emploi des médicaments ;
- informer sur le médicament.

On note donc l'importance de la déclaration des effets indésirables ainsi que de toutes associations médicamenteuses responsables d'interactions. Cette déclaration peut se faire par téléphone auprès des CRPV, par courrier postal ou électronique, par fax ou par internet. Au CRPV de Nancy, Mme Petitpain souhaite développer l'information sur les interactions médicamenteuses. Le cadran dynamique ainsi que les plaquettes informatives pourraient

alors être mis à profit. La diffusion de mes outils pourrait être également assurée par les ordres des pharmaciens et des médecins (MONTASTRUC JL, BAGHERI H, SOMMET A 2009).

CONCLUSION

Le maintien du fonctionnement du greffon et la qualité de vie des patients transplantés sont primordiaux. Le rapport de l'agence de la biomédecine de 2014 relève qu'entre 1986 et 2008, la survie du greffon suite à une transplantation rénale s'est améliorée pour les périodes de un an et cinq ans post greffe. La suivie des greffons à 10 ans est meilleure lorsque le rein transplanté est issu d'un donneur vivant par rapport à un donneur décédé. Les médicaments immunosuppresseurs constituent la pierre angulaire du traitement de ces patients. L'observance de ces derniers est essentielle, ainsi que leur vigilance face à tous symptômes inhabituels.

L'objectif de mon travail était de décrire les diverses interactions entre les molécules immunosuppressives et les antibiotiques et de fournir des outils d'information aux professionnels de santé sur ce sujet. Dans la première partie j'ai rappelé les phénomènes immunitaires se produisant lors des rejets de transplantation ainsi que l'action des molécules immunosuppressives qui permettent de pallier ces mécanismes. Ensuite j'ai exposé les types d'interactions et les différents antibiotiques qui interfèrent avec les immunosuppresseurs. Dans un troisième temps j'ai repris les pathologies infectieuses traitées par antibiotiques en médecine de ville. Les arbres décisionnels permettent de choisir l'antibiotique pouvant être utilisé chez les patients transplantés en fonction de l'immunosuppresseur et de la maladie à traiter. Enfin le questionnaire diffusé dans les officines a permis de mettre en évidence le manque d'information des équipes officinales face à l'association des antibiotiques et des immunosuppresseurs. Concernant les prescripteurs, les cas patients étudiés dans la seconde partie de mon travail, ainsi que les données issues des publications permettent également de conclure à un défaut de vigilance et d'information face à leurs patients transplantés. Ainsi, à partir des arbres décisionnels de la troisième partie, j'ai élaboré des plaquettes informatives à destination des professionnels de santé. Celles-ci reprennent chaque type de pathologies infectieuses séparément. Un cadran dynamique permet de visualiser rapidement l'effet de l'association des trois familles d'immunosuppresseurs (les inhibiteurs de la calcineurine, les antagonistes de l'interleukine 2 et les anti-méabolites) avec chaque classes d'antibiotiques.

Le patient transplanté est un patient poly-médicamenté et pluri-pathologique qui reste difficile à traiter en médecine de ville. La collaboration des pharmaciens et des médecins généralistes sur la connaissance respectivement des médicaments et des pathologies des patients est essentielle pour une prise en charge optimale. Les professionnels et les patients

peuvent également se tourner vers les centres de transplantation qui restent très disponibles.

ANNEXES

TABLEAU XVII : INTERACTIONS ENTRE LA CICLOSPORINE ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.

ANTIBIOTIQUES	Niveau interaction	Effets	CAT
Amikacine., Tobramycine (Aminosides)	PEC	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule avec majoration du risque néphrotoxique	Renforcer la surveillance biologique. Néphrotoxicité majorée
Acide fusidique (Fusidane)	PE	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.
Clindamycine (Apparenté macrolide)	PE	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie
Azithromycine (Macrolide)	PE	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine).	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Clarithromycine (Macrolide)	D	Idem Azithromycine	Idem Azithromycine
Erythromycine (Macrolide)	D	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine).	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
Josamycine (Macrolide)	PE	Idem Azithromycine	Idem Azithromycine
Midécamycine (Macrolide)	PE	Idem Azithromycine	Idem Azithromycine
Roxithromycine (Macrolide)	PE	Idem Azithromycine	Idem Azithromycine
Télithromycine (Macrolide)	D	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines, de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Pristinamycine (Macrolide)	PE	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Le mécanisme de l'interaction pristinamycine et ciclosporine ou évérolimus ou sirolimus correspondrait à l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine ou de l'évérolimus ou du sirolimus.	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son

Rifabutine Rifampicine (<i>Rifamycine</i>)	PE ou D	Par extrapolation à partir de la rifampicine. Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de la ciclosporine (augmentation de son métabolisme hépatique).	arrêt. Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Triméthoprim (seul ou associé) (<i>Sulfamide</i>)	PEC	Par VO : Augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations sanguines de ciclosporine Par voie IV : Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine peut être très importante avec disparition possible du pouvoir immunosuppresseur.	

Effets : Effets de l'association. CAT : Conduite à tenir en cas d'association. CI : ASSOCIATION CONTRE INDIQUEE.
D : ASSOCIATION DECONSEILLEE. PE : PRECAUTION D'EMPLOI. PEC : ASSOCIATION A PRENDRE EN COMPTE.

TABLEAU XVIII : INTERACTIONS ENTRE LE TACROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.

ANTIBIOTIQUES	Niveau d'interaction	Effets	CAT
Amikacine, Framycétine, Gentamicine, Micronomicine, Neomycine, Netilmicine, Paromomycine, Streptomycine, Tobramycine (<i>Aminosides</i>)	PEC	Médicament ayant des effets néphrotoxiques : Augmentation de la créatininémie plus important que sous tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	
Vancomycine (<i>Glycopeptide</i>)	PEC	Médicament ayant des effets néphrotoxiques : augmentation des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques	
Clindamycine (<i>Lincosamide</i>)	PE	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Contrôle renforcé, dosage sanguin de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.
Clarithromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus	Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.
Erythromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus	Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré

			que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.
Josamycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus	Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'augmentation des concentrations sanguines était principalement due à une augmentation de la biodisponibilité orale du tacrolimus en raison de l'inhibition de son métabolisme gastro-intestinal. L'effet sur la clairance hépatique est moins prononcé.
Télithromycine (<i>Macrolide</i>)	D		
Pristinamycine (<i>Macrolide</i>)	PE	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. Le mécanisme de l'interaction pristinamycine et tacrolimus correspondrait à l'inhibition du métabolisme hépatique et/ou intestinal du tacrolimus via le CYP3A4, complétée par une inhibition de la P-gp intestinale.	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Rifabutine Rifampicine (<i>Rifamycine</i>)	PE	Diminution les concentrations sanguines de tacrolimus.	Augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients.
Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole (<i>Sulfamide</i>)	PEC	Médicament ayant des effets néphrotoxiques : augmentation des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques	

Effets : Effets de l'association. CAT : Conduite à tenir en cas d'association. CI : association contre indiquée. D : association déconseillée. PE : précaution d'emploi. PEC : association à prendre en compte

TABLEAU XIX : INTERACTIONS ENTRE LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.

ANTIBIOTIQUES	Niveau d'interaction	Effets	CAT
Norfloxacine (Fluoroquinolone)	PEC	Chez des volontaires sains, aucune interaction significative n'a été observée lorsque CellCept était administré, soit en association avec la norfloxacine, soit en association avec le métronidazole. Cependant, l'association de norfloxacine et de métronidazole a diminué l'exposition au MPA d'environ 30 % après administration d'une dose unique de CellCept.	
Ciprofloxacine, Enoxacine, Levofloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Pefloxacine (Fluoroquinolones)	PEC	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ 1/3 avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	
Ciprofloxacine + Amoxicilline-acide clavulanique (Fluoroquinolone + Penicilline/inhibiteur β-Lactamase)	PEC ou PE	Des diminutions d'environ 50 % des concentrations de MPA résiduelles ont été rapportées chez des transplantés rénaux dans les jours qui suivent le début du traitement par ciprofloxacine orale ou par l'association amoxicilline - acide clavulanique.	Donc, une modification de la posologie de mycophénolate mofétile ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance médicale étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante et peu après l'arrêt du traitement antibiotique.
Amoxicilline, Ampicilline, Piperacilline, Pivmecillinam, Temocilline, Ticarilline (Pénicilline A)	PEC	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ 1/3 avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	
Rifampicine (Rifamycine)	Aucun niveau renseigné ou PE	Chez les patients ne prenant pas également de ciclosporine, l'administration concomitante de mycophénolate mofétile et de rifampicine a entraîné une diminution de l'exposition au MPA (ASC0- 12h) de 18 % à 70 %.	Recommandé de surveiller les niveaux d'exposition au MPA et d'adapter les doses de mycophénolate mofétile en conséquence afin de maintenir l'efficacité clinique lorsque la rifampicine est administrée de façon concomitante.

Effets : Effets de l'association. CAT : Conduite à tenir en cas d'association. CI : association contre indiquée. D : association déconseillée. PE : précaution d'emploi. PEC : association à prendre en compte

TABLEAU XX : INTERACTIONS ENTRE LE SIROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES

ANTIBIOTIQUES	Niveau d'interaction	Effets	CAT
Clarithromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Réduisent le métabolisme du Sirolimus et augmentent les concentrations sanguines du Sirolimus (par inhibition de son métabolisme hépatique)	L'administration repérée de Clarithromycine et de Sirolimus solution buvable augmente de façon significative le taux et le degré d'absorption des deux médicaments. Les Cmax, tmax et ASC de la Clarithromycine dans le plasma ont été multipliés par respectivement 1,6 ; 1,3 ; 1,7. Les concentrations sanguines de Sirolimus doivent être surveillées et des diminutions de posologies des deux médicaments doivent être considérées.
Erythromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Idem Clarithromycine	Idem Clarithromycine + Les Cmax, tmax et ASC du sirolimus dans le sang total ont été multipliés par respectivement 4,4, 1,4 et 4,2.
Télithromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Idem Clarithromycine	Idem Clarithromycine
Pristinamycine (<i>Macrolide</i>)	PE	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Le mécanisme de l'interaction pristinamycine et ciclosporine ou évérolimus ou sirolimus correspondrait à l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine ou de l'évérolimus ou du sirolimus.	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Rifabutine Rifampicine (<i>Rifamycine</i>)	PE ou D	Augmentent le métabolisme du sirolimus et réduisent les concentrations sanguines du sirolimus.	L'administration de doses répétées de rifabutine diminue les concentrations de sirolimus dans le sang total suite à une prise unique de 10 mg d'une solution buvable de sirolimus. La rifabutine augmente la clairance du sirolimus approximativement d'un facteur 5,5 et diminue respectivement l'ASC et la Cmax d'environ 82% et 71%. La co-administration de sirolimus et de rifabutine n'est pas recommandée.

Effets : Effets de l'association. CAT : Conduite à tenir en cas d'association. CI : association contre indiquée. D : association déconseillée. PE : précaution d'emploi. PEC : association à prendre en compte

TABLEAU XXI : INTERACTIONS ENTRE L'ÉVÉROLIMUS ET LES ANTIBIOTIQUES, RELEVÉES DES BASES DE DONNÉES.

ANTIBIOTIQUES	Niveau d'interaction	Effets	CAT
Clarithromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Erythromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Télithromycine (<i>Macrolide</i>)	D	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Pristinamycine (<i>Macrolide</i>)	PE	Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Le mécanisme de l'interaction pristinamycine et ciclosporine ou évérolimus ou sirolimus correspondrait à l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine ou de l'évérolimus ou du sirolimus.	Inhibition du métabolisme de la ciclosporine. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

Rifabutine Rifampicine (Rifamycine)	PE ou D	Le traitement préalable de sujets sains par des doses répétées de rifampicine suivies d'une dose unique de Certican a augmenté la clairance de l'évérolimus approximativement d'un facteur 3 et diminué respectivement la Cmax et l'AUC de l'évérolimus de 58 % et 63 %.	
---	---------	--	--

Effets : Effets de l'association. CAT : Conduite à tenir en cas d'association. CI : association contre indiquée. D : association déconseillée. PE : précaution d'emploi. PEC : association à prendre en compte

TABLEAU XXII : TRAITEMENTS DES ANGINES(ANTIBIOLOR 2015).

	ADULTE	ENFANT	DUREE
1^{ère} Intention			
AMOXICILLINE	1g 2x/j	25mg/kg 2x/j	6 jours
2^{ème} Intention			
CEFUROXIME	250mg 2x/j		5 jours
CEFPODOXIME		8mg/kg/j en 2 prises	5 jours 8 à 10 jours < 2 ans
3^{ème} Intention			
AZITHROMYCINE	500mg 1x/j	20mg/kg/j 1x/j si > 3 ans et < 25kg à partir de 25kg : 500mg/j	3 jours
CLARITHROMYCINE	250mg 2x/j	7,5 mg/kg 2x/j	5 jours
JOSAMYCINE	1g 2x/j	25mg/kg 2x/j	5 jours
TELITHROMYCINE	800 mg/j	réservé à l'enfant de plus de 12 ans : 800mg/j	5 jours
PRISTINAMYCINE	2 à 4g/j	réservé à l'enfant de plus de 6 ans : 50 à 100 (59)mg/kg/j	8 jours minimum

TABLEAU XXIII : TRAITEMENTS DES SINUSITES(ANTIBIOLOR 2015).

	ADULTE	ENFANT	DUREE
Sinusites maxillaires			
AMOXICILLINE	2 à 3g/j en 2 à 3 prises	80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises	7 à 10 jours
Origine dentaire ou si échec			
AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	2 à 3g/j en 2 à 3 prises	80 mg/kg/j d'Amoxicilline en 3 prises	4 jours 7 à 10 jours pour les enfants
2^{ème} Intention			
CEFUROXIME	250mg 2x/j		5 jours
CEFPODOXIME		8mg/kg/j en 2 prises	5 jours 8 à 10 jours pour les enfants
3^{ème} Intention			
PRISTINAMYCINE	2g/j en 2 prises		4 jours
COTRIMOXAZOLE	800/160mg en 2	30mg/kg/j / 6mg/kg/j en 2 prises/j	4 jours

(Sulfaméthoxazole/Triméthoprime)	prises/j	si < 2 ans 800/160mg en 2 prises/j si > 2 ans	8 à 10 jours pour les enfants
Situation clinique sévère susceptible de complications graves			
LEVOFLOXACINE	500mg/j en 1 prise		8 à 10 jours
Autres Sinusites			
AMOXCILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	2 à 3g/j en 2 à 3 prises	80 mg/kg/j d'Amoxicilline en 3 prises	7 à 10 jours

TABLEAU XXIV : TRAITEMENTS DES BRONCHITES(ANTIBIOLOR 2015).

	Symptômes	Antibiotiques 1 ^{ère} intention	Antibiotiques 2 ^{ème} intention
BPCO Stade 1 et 2	Absence de dyspnée	Origine virale	
BPCO Stade 3	Dyspnée d'effort, infection virale ou à <i>Pneumocoque</i> ou à <i>Haemophilus</i> ou à <i>Moraxella</i>	Si expectoration purulente verdâtre : Amoxicilline voie orale 1g 3x/j pendant 10 jours	Cefuroxime, Cefpodoxime, Cefotiam, Macrolides, Pristinamycine, Télithromycine.
BPCO Stade 4	Dyspnée au moindre effort ou au repos, infection virale ou à <i>Haemophilus</i> ou à <i>Moraxella</i>	Antibiothérapie systématiquement : Amoxicilline-acide clavulanique voie orale 1g 3x/j pendant 10 jours	Ceftriaxone, Cefotaxime, Lévofloxacine.

TABLEAU XXV : TRAITEMENTS DES PNEUMOPATHIES(ANTIBIOLOR 2015).

	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Pneumocoques	Amoxicilline 1g 3x/j pendant 10 jours	Macrolides Lévofloxacine Pristinamycine Télithromycine
Les bactéries atypiques	Macrolides	Amoxicilline Levofloxacine Pristinamycine Télithromycine
Sujets avec co-morbidités	Amoxicilline-Acide clavulanique	Lévofloxacine ou Ceftriaxone
Communautaire et contexte grippal	Amoxicilline-Acide clavulanique	Pristinamycine Télithromycine

TABLEAU XXVI : TRAITEMENTS DES INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE(ANTIBIOLOR 2015).

Situation clinique	germes présumés	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Cystite simple	<i>E coli</i> dans 80% des cas	Fosfomycine	Nitrofurantoïne 100mg
	<i>Proteus</i> dans 10% des cas	trométamol 3g par voie orale	3x/j 5 jours
	Staphylocoques dans 5% des cas		Loméfloxacine 400mg/j 3 jours
			Norfloxacine 400mg 2x/j 3 jours Ciprofloxacine 500mg Ofloxacine 400mg
Cystite compliquée	<i>E coli</i> , <i>Proteus</i> , Staphylocoques,	Nitrofurantoïne 100mg	Cefixime

	Entérobactéries	3x/j au moins 7 jours dans l'attente de l'antibiogramme	Ciprofloxacine Ofloxacin Loméfloxacine Norfloxacine Au moins 5 jours dans l'attente de l'antibiogramme
Femme enceinte	<i>E coli</i> , Staphylocoques, Entérobactéries	Cefixime 200mg 2x/j	Nitrofurantoïne 100mg 3x/j pendant au moins 7 jours
Cystites récidivantes	<i>E coli</i> , <i>Proteus</i> , Staphylocoques, Entérobactéries	Traitement de chaque épisode : Fosfomycine trométamol 3g par voie orale	Cotrimoxazole (triméthoprime 80mg/ Sulfaméthoxazole 400mg) pendant 6 mois.
Pyélonéphrite aiguë non compliquée	<i>E coli</i> , <i>Proteus</i> , Klebsielles	Staphylocoques, Ceftriaxone 1g/j en IV, IM ou SC Ciprofloxacine 500mg 2x/j par voie orale 7 jours Ofloxacin 200mg 2x/j par voie orale 7 jours	Un relais par voie orale peut être envisagé après 48 à 72h avec de la Cefixime 200mg 2x/j ou de l'Amoxicilline 1g 3x/j si le germe est sensible. Le traitement doit couvrir en tout 10 à 14 jours
Bactériurie symptomatique	Pyocyanique, Staphylocoque	Acinetobacter, antibiotique déterminé selon l'antibiogramme avec ajout des aminosides si l'infection est sévère	Le changement de la sonde doit être effectué 24h après le début des antibiotiques. Le traitement doit être poursuivi pendant 10 à 14 jours.

TABLEAU XXVII : TRAITEMENTS DES INFECTIONS GÉNITALES ET IST CHEZ LES FEMMES(ANTIBIOLOR 2015)

Germes	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Vulvovaginite <i>Candida albicans</i>	à Econazole LP 150 à renouveler éventuellement 3 jours plus tard. Localement une crème antifongique peut être appliquée.	Miconazole un ovule tous les soirs pendant 14 jours. Nystatine un à deux comprimés vaginaux/ jour pendant 20 jours.
Vulvovaginite <i>Trichomonas vaginalis</i>	à Métronidazole une prise unique de 2g par voie orale, peut être associée à un ovule de Métronidazole le soir pendant 10 jours.	Tinidazole 2g en dose unique par voie orale. Secnidazole 2g en dose unique par voie orale.
Vaginose à Gardnerella vaginalis	Métronidazole 500mg un comprimé 2x/j pendant 7 jours, ou Métronidazole ovule un le soir pendant 6 jours.	Azithromycine 1g en dose unique par voie orale. Amoxicilline-acide clavulanique 1g 2x/j par voie orale pendant 7 jours.
Herpès	Valaciclovir par voie orale 500mg 2x/j pendant 10 jours en cas de primo-infection et pendant 5 jours en cas de récurrence, 500mg 1x/j pendant au moins 6	

	mois en cas de prévention des récives.	
Syphilis	Doxycycline 200mg/j pendant 14 jours.	
Bartholinite	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j pendant 8 jours	Doxycycline 100mg 2x/j par voie orale pendant 15 jours.
Cervico vaginite	<p>Traitement probabiliste : Ceftriaxone 500mg IM en dose unique + Azithromycine monodose 1g par voie orale.</p> <p><i>Chlamydiae</i> + traitement probabiliste à gonococcie : Azithromycine 100mg 2x/j par voie orale pendant 7 jours.</p> <p>Gonocoque + traitement contre <i>Chlamydiae</i> : Ceftriaxone 500mg IM en dose unique</p> <p>Si contre-indication aux bêtalactamines : Spectinomycine 2g en IM.</p> <p>Si la voie parentérale impossible : Cefixime 200mg 2x/j par voie orale en dose unique.</p>	
Vaginite et Cervite à <i>Ureaplasma urealyticum</i> ou <i>Mycoplasma hominis</i>	Doxycycline 200mg/j pendant 7 à 10 jours.	
Vaginite et Cervite à <i>Mycoplasma genitalium</i>	Azithromycine 1g par voie orale pendant 6 jours.	

TABLEAU XXVIII : TRAITEMENTS DES DIARRHÉES AIGUËES(ANTIBIOLOR 2015).

Situations cliniques	Germes présumés	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	Durée
Diarrhées aqueuses	<i>E coli</i> entérotoxigène	Pas d'antibiotique	Norfloxacine 400mg 2x/j par voie orale Ciprofloxacine 500mg 2x/j par voie orale Ofloxacine 200mg 2x/j par voie orale	2 à 3 jours
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Pas d'antibiotique	Pas d'antibiotique	
Diarrhées post antibiotique	<i>Clostridium difficile</i>	Métronidazole 500mg 3x/j par voie orale	Vancomycine 250 à 500 mg 4x/j par voie orale	10 jours
Syndrome dysentérique	Shigella	Ciprofloxacine 500mg 2x/j par voie orale	Ceftriaxone 1g IV ou IM	3 à 5 jours
	<i>E coli</i> entéroinvasif	Pas d'antibiotique		
	<i>Entamoeba histolytica</i>	Métronidazole 500mg 3x/j + Tiliquinol 2gel 2x/j		
Syndrome gastro-entérique	Salmonella typhique	non Pas d'antibiotique ou Ciprofloxacine 500mg 2x/j par voie orale en cas de facteurs de risque	Ceftriaxone 1g IV ou IM	3 à 5 jours
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Azithromycine 500mg/j	Ciprofloxacine 500mg 2x/j par voie orale	5 jours
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ciprofloxacine	Doxycycline 100mg 2x/j par voie orale	10 jours

			500mg 2x/j par voie orale
		<i>E coli</i> entéropathogène	Ceftriaxone IV ou IM 1g/j
Syndrome gastro-entérique virale	d'origine	Rotavirus Virus Norwalk Adénovirus, Astrovirus, Cakucivirus	Pas d'antibiotique

TABLEAU XXIX : TRAITEMENTS DES INFECTIONS CUTANÉES(ANTIBIOLOR 2015).

Infection	Germes présumés	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	Durée
Erysipèle	Streptocoques	Amoxicilline 1g 3x/j par voie orale	Pristinamycine 1g 3x/j par voie orale	10 à 20 jours
Dermohypodermite	Staphylocoques Streptocoques	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j par voie orale	Pristinamycine 1g 3x/j par voie orale	10 à 20 jours
Folliculite et Furoncle	Staphylocoques	Pristinamycine 1g 2x/j par voie orale	Cloxacilline 1g 2x/j par voie orale	7 jours

TABLEAU XXX : TRAITEMENTS DES INFECTIONS PAR INOCULATION(ANTIBIOLOR 2015).

Plaie causées par :	Germes présumés	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	Durée
Objet	Staphylocoques Streptocoques A	Cloxacilline 1g 2x/j par voie orale	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j ou Pristinamycine 1g 2x/j par voie orale	7 jours
Souillure tellurique	Anaérobies	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j par voie orale	Clindamycine 300mg 3x/j par voie orale	7 jours
Piqûre végétale	Pasteurellose	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j par voie orale	Doxycycline 200mg 1x/j par voie orale	7 jours
Brûlure infectée	Staphylocoques Streptocoques A	Cloxacilline 1g 2x/j par voie orale	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j par voie orale Pristinamycine 1g 2x/j par voie orale	7 jours
Morsure chien, chat Griffade	Pasteurellose Streptocoques Staphylocoques Bactéries anaérobies Lymphoréticulose bénigne d'inoculation	Amoxicilline-Acide clavulanique 1g 3x/j par voie orale Doxycycline 200mg 1x/j par voie orale Azithromycine 1g 1x/j		10 jours 15 à 21 jours 14 jours
Rat		Amoxicilline 1g 2x/j par voie orale	Doxycycline 200mg/j 1x/j par voie orale	7 jours

TABLEAU XXXI : TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE LYME(ANTIBIOLOR 2015).

Situations cliniques	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	durée
Erythème cutané migrant	Amoxicilline 1g 3x/j par voie orale chez les adultes et 50mg/kg/j chez les enfants	Cefuroxime 500mg 2x/j par voie orale chez les adultes et 30mg/kg/j 2x/j max 500mg/prise	14 à 21 jours
Paralysie faciale périphérique isolée	Amoxicilline 1g 3x/j	Doxycycline 100mg 2x/j par voie orale et 4mg/kg/j 2x/j chez les enfants>8 ans, max 100mg/prise	14 à 21 jours
Paralysie faciale périphérique avec méningite	Ceftriaxone 2g 1x/j IV ou IM	Doxycycline 200mg/j par voie orale	21 à 28 jours
Arthrites aiguës	Doxycycline 200mg/j par voie orale		21 à 28 jours
Arthrites récidivantes chroniques	Doxycycline 200mg/j par voie orale ou Ceftriaxone 2g 1x/j IV ou IM		30 à 90 jours ou 14 à 21 jours

TABLEAU XXXII : QUESTIONNAIRE AYANT ÉTÉ DIFFUSÉ PAR LGPI.

Vous êtes :

- Pharmacien
- Etudiant(e) en pharmacie
- Préparateur(trice)
- Elève préparateur(trice)

QUESTION 1 : Pouvez vous estimer le nombre de patient reçus par jour dans votre officine ?

- Moins de 50
- Entre 50 et 100
- Entre 100 et 150
- Entre 150 et 200
- Entre 200 et 250
- Plus de 250

QUESTION 2 : Dans quel environnement est située votre officine ?

- Rural
- Urbain
- Semi urbain

QUESTION 3 : Parmi vos patients réguliers combien possèdent un dossier pharmaceutique ?

- Entre 0 et 25%
- Entre 26 et 50%
- Entre 51 et 75%
- Entre 75 et 100%

QUESTION 4 : Avez vous des patients transplantés dans votre officine ?

- Oui
- Non

QUESTION 5 : Pouvez-vous estimer le nombre de patients transplantés fréquentant votre officine ?

- Aucun patient
- Moins de 5 patients

- Entre 5 et 10 patients
- Entre 10 et 15 patients
- Entre 15 et 20 patients
- Plus de 20 patients

QUESTION 6 : Pouvez-vous estimer parmi ces patients combien sont transplantés rénaux ?

- Aucun patient
- Moins de 5 patients
- Entre 5 et 10 patients
- Entre 10 et 15 patients
- Entre 15 et 20 patients
- Plus de 20 patients

QUESTION 7 : Quels sont les traitements immunosuppresseurs dispensés dans votre officine ?

- NÉORAL®, SANDIMMUN®
- ADOPORT®, ADVAGRAF®,
- CELLCEPT®
- RAPAMUNE®
- CERTICAN®

QUESTION 8 : Ces patients vous demandent-ils souvent des conseils concernant leurs traitements ou pour la gestion des effets indésirables dus à leurs traitements ?

- Jamais
- Rarement
- Assez souvent
- Régulièrement

QUESTION 9 : Les patients transplantés vous présentent-ils des ordonnances issues de leurs médecins généralistes ?

- Jamais
- Rarement
- Assez souvent
- Régulièrement

QUESTION 10 : D'après vous, l'association d'un immunosuppresseur et d'un macrolide

Augmente la concentration sanguine de l'immunosuppresseur

Diminue la concentration sanguine de l'immunosuppresseur

Nécessite le contrôle de la fonction rénale

Est une interaction médicamenteuse due à une induction du cytochromeP450 3A4

Est une interaction médicamenteuse due à une inhibition du cytochromeP450 3A4

QUESTION 11 : D'après vous, l'association de Ciclosporine et d'un Aminocide constitue une association

- A prendre en compte
- Nécessitant des précautions d'emploi
- Déconseillée
- Contre indiquée

QUESTION 12 : Quelles classes d'antibiotiques sont responsables d'interactions médicamenteuses lors de l'association avec un immunosuppresseur ?

- Aminoside
- Sulfamide
- Cephalosporine

Cycline
Rifamycine

QUESTION 13 : Avec quel(s) immunosuppresseur(s) les Fluoroquinolones sont à associer avec précaution ?

Ciclosporine
Tacrolimus
Mycophénolate Mofétil
Évérolimus
Sirolimus

QUESTION 14 : Avez-vous déjà été confronté à une ordonnance présentant une interaction entre un immunosuppresseur et un antibiotique ?

Oui
Non

QUESTION 15 : Si oui quelle a été votre intervention pharmaceutique ?

Adaptation posologique
Établissement d'un plan de prise
Demande de dosage de l'immunosuppresseur ou d'un suivi
Mise en place d'une alternative thérapeutique
Arrêt ou refus de délivrance

TABLEAU XXXIII : IMPRESSION ECRAN DU FICHIER EXCEL DES RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE.

export_sondage_ITR_immuno_ATB_envoi(1) - Microsoft Excel

Fichier Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage

Couper Copier Reproduire la mise en forme Presse-papiers

Calibri 11 A A Renvoyer à la ligne automatiquement Fusionner et centrer

Standard Mise en forme conditionnelle Mettre sous forme de tableau

Normal Satisfaisant Avertissement Calcul

Avertissement de sécurité La mise à jour automatique des liens a été désactivée Activer le contenu

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Statut	Q1	q2	q3	q4	q5	q6	Q7	q8	q9	q10	q11	q12	q13	q14	q15	Date
2	1	5	3	2	1	2	2;2;3		2	2	4	4					24/04/2014 16:56
3	1	3	2	2	1	2	2;1;3		2	3	4	4	2	1	2	1	24/04/2014 17:31
4	3	2	2	2	1	3	2;1;3		2	3;1;3		4;1;2		2	1	3	24/04/2014 17:33
5	1	2	3	3	1	4	3;2;3		2	2;2;3		2;1;2		2	2		24/04/2014 17:44
6	1	6	2	3	1	4	2;1;2;3		2	2;2;4		4	1	1	1	2	24/04/2014 18:11
7	1	5	2	2	1	3	2;1;3		2	4;1;3;5		2;1;3;4		1			24/04/2014 18:15
8	3	6	2	1	1	2	2;1;3		1	2	3		4	2	2		24/04/2014 18:28
9	1	4	3	3	1	2	1;1;3		2	3;1;5		1;1;4;5				1	24/04/2014 18:37
10	1	5	2	1	1	2	2;1;3		1	4	3	3					24/04/2014 18:40
11	2	2	2	1	1	2	2;2;3		2	2;1;5		4	1		2		24/04/2014 18:46
12	1	2	1	3	1	2	1	1	2	3		3					24/04/2014 18:49
13	3	4		1		2	2;2;3		3	2;2;3;5		1;1;2		2	2		24/04/2014 18:52
14	1	3	1	1	1	2	2;1;2;3		1	2;2;4		4;1;4;5	1;3		2		24/04/2014 18:58
15	1	5	2	1	1	2	2;1;2;3;5		2	3;2;3;4		4;1;2;5		1	1	4	24/04/2014 18:59
16	3	3	1	3	1	3	1;1;3		2	1;2;5		1	1;1;2;4;5		2		24/04/2014 19:02
17	2	6	2	1	1	4	2;1;2;3		2	3;1;4		2;1;5	2;3		2		24/04/2014 19:04
18	1	4	1	4	1	2	2;1;2;3		1	3;1;3;5		4;1;4;5		3	2		24/04/2014 19:04
19	1	3	1	3	1	3	1;1;2;3		2	2;1;5		2;1;4		3	2		24/04/2014 19:12
20	3	6	2	1	1	2	3;1;3		1	2	3	2;4;5		1	2		24/04/2014 19:14
21	1	4	3	4	1	3	2;1;2;3		2	1;1;4		4;1;2	2;3;4;5		2	2	24/04/2014 19:29
22	1	3	1	3	1	2	2;3;4		2	3;1;3;5		3;1;2;5		2	2		24/04/2014 19:44
23	1	5	1	1	1	2	2	3	2	3;2;3;4		4;1;2;3	1;2;4;5		2		24/04/2014 20:18
24	1	5	1	4	1	3	3;1;2;3		2	3;1;5		2;1;2		2	2		24/04/2014 20:56
25	3	2	1	1	1	2	2;1;2;3		2	2	3	1	2		2		24/04/2014 22:47
26	2	6	2	1	2	1	1	3	1	3;1;4		3;1;4;5	1;2		2		25/04/2014 07:20
27	1	4	3	3	1	3	2;1;3										25/04/2014 08:32
28	1	5	1	1	1	2	2;1;2;3;5		2	3;1;3;5		3;1;5	2;3		2	5	25/04/2014 08:51
29	1	4	3	3	1	2	2;1;3		2	3;1;3;5		2;1;2;5	2;4;5		2		25/04/2014 08:54
30	1	2	2	2	2	1	1										25/04/2014 09:00
31	1	4	1	2	1	2	2;2;3		2	4;1;3;5		4;1;2;4;5	1;3		2		25/04/2014 09:00
32	2	6	1	1	1	5	3;1;2;3;4		3	2	5	4;2;5	1;2;4;5		2	2	25/04/2014 09:11
33	2	4	2	2	1	2	2;1;3		1	2;2;4		3;1;3	1;3		2	2	25/04/2014 09:14
34	1	3	2	1	1	2	2;1;2;3		3	2;1;3;5		1;1;5		1	1	4	25/04/2014 09:16
35	1	5		2	1	2	2;1;3;5		2	2;1;5		3			2	4	25/04/2014 09:16
36	2	6	2	3	1	5	3;1;2;3		2	3;2;3;4		4	4;1;2		2		25/04/2014 09:16
37	5	5	1	4	1	4	2;1;3		2	4	1	4					25/04/2014 09:17
38	1	3	2	2	1	2	2;1;3;4		2	2	1	3	1	2	2		25/04/2014 09:18
39	1	2	1	1	2	1	1			2;4		3		5	2		25/04/2014 09:20

export formulaire

TABLEAU XXXIV : IMMUNOSUPPRESSEURS DISPENSES DANS LES OFFICINES.

IMMUNOSUPPRESSEURS	Nombre de réponse	Pourcentage total
Ciclosporine	28	3,63%
+Tacrolimus	9	1,17%
+MMF	206	26,72%
+Sirolimus	0	0,00%
+Everolimus	1	0,13%
+Tacrolimus et MMF	159	20,62%
+Tacrolimus et Sirolimus	1	0,13%
+Tacrolimus et Everolimus	1	0,13%
+Tacrolimus et MMF et Sirolimus	23	2,98%
+Tacrolimus et MMF et Everolimus	46	5,97%
+Tacrolimus et MMF et Sirolimus et Everolimus	11	1,43%
+MMF et Sirolimus	24	3,11%
+MMF et Everolimus	39	5,06%
+MMF et Sirolimus et Everolimus	9	1,17%
Tacrolimus	13	1,69%
+MMF	64	8,30%
+Sirolimus	1	0,13%
+Everolimus	1	0,13%
+MMF et Sirolimus	7	0,91%
+MMF et Everolimus	6	0,78%
MMF	59	7,65%
+Sirolimus	11	1,43%
+Everolimus	3	0,39%
+Sirolimus et Everolimus	3	0,39%
Sirolimus	2	0,26%
Everolimus	0	0,00%
Sans réponse	44	5,71%
Total	771	100,00%

TABLEAU XXXV : ASSOCIATION MACROLIDES ET IMMUNOSUPPRESSEURS.

CATEGORIES PROFESSIONNELS	PHARMACIENS	ETUDIANTS EN PHARMACIE	PREPARATEURS	APPRENTIS
Augmente concentration IS	6,71%	5,69%	6,38%	13,33%
+ Contrôle fonction rénale	2,85%	0,81%	4,96%	0,00%
+ Contrôle fonction rénale et induction enzymatique	0,81%	0,00%	0,71%	0,00%
+ Contrôle fonction rénale et inhibition enzymatique	23,17%	42,28%	7,09%	0,00%
+ Induction enzymatique	2,03%	3,25%	1,42%	6,67%
+ Inhibition enzymatique	27,24%	21,95%	4,26%	26,67%
Diminue concentration IS	2,64%	0,81%	8,51%	0,00%
+ Contrôle fonction rénale	0,61%	1,63%	3,55%	0,00%
+ Contrôle fonction rénale et induction enzymatique	4,67%	2,44%	1,42%	6,67%
+ Contrôle fonction rénale et inhibition enzymatique	1,63%	0,81%	3,55%	0,00%
+Induction enzymatique	4,88%	9,76%	1,42%	13,33%
+ Inhibition enzymatique	1,42%	1,63%	4,26%	0,00%
Nécessite contrôle de la fonction rénale	5,69%	0,81%	20,57%	6,67%
+ Induction enzymatique	0,81%	1,63%	0,00%	0,00%
+ Inhibition enzymatique	0,61%	0,81%	2,13%	0,00%
Est une induction enzymatique	4,07%	0,81%	6,38%	6,67%
Est une inhibition enzymatique	2,24%	2,44%	4,96%	13,33%
Augmente diminue induction inhibition	-	-	0,71%	0,00%
les 5 propositions	1,42%	0,00%	0,71%	0,00%
Sans réponse	6,50%	2,44%	17,02%	6,67%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

TABLEAU XXXVI : ANTIBIOTIQUES RESPONSABLES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
AVEC LES IMMUNOSUPPRESSEURS.

CATEGORIES PROFESSIONNELS	PHARMACIENS	ETUDIANTS EN PHARMACIE	PREPARATEURS	APPRENTIS
Aminosides	14,23%	7,32%	7,09%	13,33%
+Sulfamides	7,93%	2,44%	6,38%	6,67%
+Sulfamides et céphalosporine	1,63%	0,00%	2,13%	0,00%
+Sulfamides et céphalosporine et cycline	0,41%	0,81%	0,00%	0,00%
+Sulfamides et céphalosporine rifamycine	1,22%	0,81%	1,42%	0,00%
+Sulfamides et céphalosporine et rifamycine et cycline	3,25%	2,44%	1,42%	0,00%
+Sulfamides et cycline	2,64%	0,81%	0,00%	0,00%
+Sulfamides et cycline et rifamycine	5,28%	2,44%	1,42%	6,67%
+Sulfamides et rifamycine	8,13%	8,94%	3,55%	0,00%
+Céphalosporine	1,42%	4,88%	2,84%	0,00%
+Céphalosporine et cycline	0,41%	0,81%	0,71%	0,00%
+Céphalosporine et rifamycine	1,02%	1,63%	2,13%	0,00%
+Céphalosporine et cycline et rifamycine	0,41%	0,81%	0,00%	0,00%
Cycline	4,67%	21,14%	2,84%	0,00%
+Cycline et rifamycine	5,69%	8,13%	0,00%	0,00%
+Rifamycine	16,67%	18,70%	3,55%	6,67%
Sulfamides	1,83%	0,81%	8,51%	0,00%
+Céphalosporine	0,41%	0,81%	3,55%	0,00%
+Céphalosporine et cycline	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
+Céphalosporine et rifamycine	0,20%	0,00%	0,71%	6,67%
+Céphalosporine et cycline et rifamycine	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%
+Cycline	1,02%	0,00%	0,00%	6,67%
+Cycline et rifamycine	0,61%	0,81%	0,71%	6,67%
+Rifamycine	1,83%	1,63%	1,42%	6,67%
Céphalosporine	0,61%	1,63%	8,51%	6,67%
+Cycline	0,41%	0,00%	2,13%	0,00%
+Cycline et rifamycine	0,41%	0,00%	1,42%	0,00%
+Rifamycine	0,20%	0,00%	1,42%	0,00%
Cycline	0,81%	0,81%	5,67%	0,00%
+Rifamycine	1,63%	0,81%	2,13%	0,00%
Rifamycine	4,27%	6,50%	6,38%	0,00%
Sans réponse	10,57%	4,07%	21,99%	33,33%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

TABLEAU XXXVII : ASSOCIATIONS CLASSÉES EN PRÉCAUTION D'EMPLOI AVEC LES FLUOROQUINOLONES.

CATEGRIES PROFESSIONNELS	PHARMACIENS	ETUDIANTS EN PHARMACIE	PREPARATEURS	APPRENTIS
Ciclosporine	25,81%	25,20%	25,53%	26,67%
+Tacrolimus	5,08%	10,57%	2,84%	0,00%
+Tacrolimus et MMF	3,46%	6,50%	0,00%	0,00%
+Tacrolimus et MMF et Evérolimus	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%
+Tacrolimus et MMF et Evérolimus et Sirolimus	7,11%	8,13%	0,71%	0,00%
+Tacrolimus et Evérolimus	0,20%	0,81%	0,71%	0,00%
+Tacrolimus et Evérolimus et Sirolimus	1,22%	4,07%	0,71%	0,00%
+Tacrolimus et Sirolimus	0,81%	1,63%	0,00%	0,00%
+MMF	4,07%	4,07%	3,55%	0,00%
+MMF et Evérolimus	0,20%	0,81%	0,71%	0,00%
+MMF et Evérolimus et Sirolimus	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%
+MMF et Sirolimus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
+Sirolimus	0,00%	0,00%	2,13%	0,00%
Tacrolimus	7,11%	7,32%	12,06%	6,67%
+MMF	0,81%	1,63%	1,42%	0,00%
+MMF et Evérolimus	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%
+MMF et Evérolimus et Sirolimus	0,20%	0,00%	0,00%	0,00%
+MMF et Sirolimus	0,20%	0,81%	0,00%	0,00%
+Evérolimus	0,41%	0,81%	0,00%	0,00%
+Evérolimus et Sirolimus	3,25%	5,69%	2,13%	0,00%
+Sirolimus	0,20%	0,00%	0,71%	0,00%
MMF	11,59%	11,38%	11,35%	6,67%
+Evérolimus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
+Evérolimus et Sirolimus	0,20%	0,81%	0,00%	0,00%
+Sirolimus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Evérolimus	1,63%	0,81%	0,71%	0,00%
+Sirolimus	1,63%	0,81%	0,00%	0,00%
Sirolimus	1,63%	0,00%	0,71%	6,67%
Sans réponse	22,56%	8,13%	34,04%	53,33%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMSKA Z, KARCEWSKI M, CICHANSKA L, WIECKOWSKA B, MALKIEWICZ T, MAHADEAC D, , STRONKA M. «Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients.» *Transplantation Proceedings* 47, n° 6 (Juillet-Aout 2015): pp. 1808-1812.
- AFSSAPS. *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant*. Afssaps, 23 p., 2005.
- AGENCE DE LA BIOMEDECINE. *Don d'organe*. 09 06 2015. <http://www.dondorganes.fr/002-la-penurie-d-organes> (accès le 03 30, 2016).
- AGENCE DE LA BIOMEDECINE. *Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2014*. 23 p., 2015.
- AGENCE DE LA BIOMEDECINE. *Rapport annuel 2013 de l'Agence de la biomédecine*. 125 p., 2012.
- AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant Recommandations*. pp. 566-577, 2005.
- ANSERMOT N. *Dosage sanguin d'immunosuppresseurs: Mise au point d'une méthode d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse*. Thèse, Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière, Université de Lausanne et Université de Genève, 166 p., 2004.
- ANSM. *Intéactions médicamenteuses: ANSM*. 2013. <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0> (accès le Octobre 12, 2013).
- ANSM. «Thesaurus des intéactions médicamenteuses.» 226 p., 2016.
- ANTIBIOLOR. *Antibioguide 2014*. Vol. 7. 237 p., 2014.
- . *Antibioville 2015*. 77 p., 2015.
- BACH JF. «Chapitre 1: L'immunité à l'immunopathologie.» Dans *Immunologie*, de Jean-François Bach Lucienne Chatenoud, 6. Paris: Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.
- BACH JF. «Chapitre 14: Thérapeutique immunologique.» Dans *Immunologie*, de Jean-François Bach Lucienne Chatenoud, pp. 440-442. Paris: Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.
- BHALOO S, PRASAD GVR. «Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report.» *Transplantation proceedings*, 2003: pp. 2449-2451.

BORA F, ALIOSMANOGLU I, KOCAK H, DINCKAN A, USLU HB, GUNSEREN F, SULEYMANLAR G. «Drug Interaction Between Tacrolimus and Ertapenem in Renal Transplantation Recipients.» *Transplantation Proceedings*, december 2012: pp. 3029-3032.

BRICHART N, BRUYERE F, BUCHLER M. «Transplantation rénale et complications.» Janvier 2015: pp. 1-8.

BRICK C, ATOUF O, BENSEFFAJ N, ESSAKALLI M. «Rejet de la greffe rénale: mécanisme et prévention.» *Néphrologie et thérapeutique* (Elvier Masson), Juillet 2011: pp. 18-26.

BURMESTER G-R, PEZZUTTO A. *Atlas de poche d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies*. 2ème édition. Paris: Médecine-Sciences/ Flammarion 321 p., 2008.

CAILLARD S, MOULIN B. «Surveillance du patient transplanté.» *la revue du praticien* 57 (02 2007): pp. 299-308.

CANDON S. «Transplantation rénale: aspects immunologiques.» *Néphrologie* (Elvier Masson), 2007: pp. 1-15.

CENTRE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE. *Attention à l'utilisation de la pristina mycine (PYOSTACINE®) chez les transplantés !* CHU Nancy. 02 07 2012. <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/attention-a-l2019utilisation-de-la-pristina-mycine-pyostacineae/> (accès le 02 16, 2016).

CHANOINE S, CHAPUIS C, PISON C, LEHMANN A, ALLENET B, BEDOUCH P. «Rejet aigu induit par la rifampicine chez un patient transplanté pulmonaire.» *Pharmactuel* 47, n° 4 (2014): pp. 265-272.

CHAPEL H, HAENEY M, MISBAH S, SNOWDEN N. «Chapitre 8: Transplantation.» Dans *Immunologie clinique, de la théorie à la pratique, avec cas cliniques*, de Mansel Haeney, Siraj Misbah, Neil Snowden Helen Chapel, pp. 154-166. Bruxelles: De Boeck et larcier, 2004.

CHARPIAT B, ALLENET B, ROUBILLE R, ESCOFIER L, BEDOUCH P, JUSTE M, ROSE FX, CONORT O. «Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique.» *La presse médicale*, Avril 2008: pp. 654-664.

CHARRON D. «Chapitre 5: Présentation de l'antigène aux lymphocytes T.» Dans *Immunologie*, de Jean-François Bach Lucienne Chatenoud, pp. 93-96. Paris: Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.

CHATENOUD L. «Chapitre 3: Immunité innée et immunité adaptative.» Dans *Immunologie*, de Bach Jean-François Chatenoud Lucienne, pp. 17-18. Paris: Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.

CHATENOUD L. «Chapitre 6: Cellules de l'immunité adaptative.» Dans *Immunologie*, de Jean-François Bach Lucienne Chatenoud, pp. 117-136. Paris: Médecine Sciences Publications/Lavoisier, 2012.

DE SEIGNEUX S, HADAYA K. «Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation.» *Revue Médicale Suisse* 4 (Mars 2008): pp. 596-601.

EINECKE G, HALLORAN F. *Comment les lymphocytes T, rejettent-ils les greffes de rein ? Mécanisme de rejet d'allogreffe médié par les lymphocytes T.* actualités-néphrologiques, flammariion médecine-sciences 19 p., 2009.

ELSTON R.A, TAYLOR J. «Possible interaction of ciprofloxacin with cyclosporin.» *Antimicrob Chemother* 21 (1988): pp. 679-680.

FARGE D, AMREIN C. «Rôle du généraliste face à un patient transplanté d'organe.» *Encyclopédie pratique de médecine* (Elsevier) 7 (1998): pp. 1190-1197.

FAURE S. «les macrolides et apparentés.» *actualités pharmaceutiques* 478 (Octobre 2008): pp. 51-56.

FEDERICO S, CARRANO R, CAPONE D, GENTILE A, PALMIERO G, BASILE V. «Pharmacokinetic Interaction between Levofloxacin and Cyclosporin or Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients.» *Clinical Pharmacokinetics*, February 2006: pp. 169-175.

GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B. «Chapitre 21: Immunologie de la transplantation.» Dans *Immunologie, le cours de Janis Kuby*, de Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne Richard A. Goldsby, pp. 517-537. Paris: Dunod, 2003.

GOLDSBY R, KINDT T, OSBORNE B. «Chapitre 7: Complexe majeur d'histocompatibilité.» Dans *Immunologie, le cours de Janis Kuby*, de Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne Richard A. Goldsby, pp. 173-199. Paris: Dunod, 2003.

GOMEZ G, ALVAREZ M.L, ERRASTI P, LAVILLA F.J, GARCI N, BALLESTER B, GARCIA I, PURROY A. «Acute tacrolimus nephrotoxicity in renal transplant patients treated with clarithromycine.» *Transplantation proceedings*, 1999: pp. 2250-2251.

GOUTELLE S, MIALOU V, GOURAUD A, PARANT F, BLEYZAC N. «Probable drug interaction between intravenous ciprofloxacin and mycophenolate mofetil in a bone marrow transplant recipient.» *Pharmacotherapy* 31 (2011): pp. 36-40.

GUPTA S.K, BAKRAN A, JOHNSON R.W.G, ROWLAND M. «Cyclosporin-erythromycin interaction in renal transplant patients.» *Br. J. Clin. pharmac*, 1989: pp. 475-481.

HEBERT M F, FISHER R M, MARSH C L, DRESSLER D, BEKERSKY I. «Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers.» *Journal of clinical pharmacology*, 1999: pp. 91-96.

HULIN A. «Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien.» *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Elsevier Masson) 66 (2008): pp. 102-114.

JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K, LEGENDRE C. *L'insuffisance rénale chronique, Prévention et traitement*. Médecine Sciences Publication. Vol. 4ème édition. Condé-sur-Noireau, 14110: Lavoisier 319 p., 2011.

KESSLER M, LOUIS J, RENOULT E, VIGNERON B, NETTER P. «Interaction between cyclosporin and erythromycin in kidney transplant patient.» *European journal of clinical pharmacology*, 1986: pp. 633-634.

KIM Y.H, YOON Y.R, KIM Y.W, SHIN J.G, CHA I.J. «Effects of rifampicin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis.» *Transplantation proceedings*, 1998: pp. 3570-3572.

KOLOPP-SARDA MN, MALCUS C, KOHLER C. «Immunologie de la transplantation: rejets et infections en transplantation d'organes solides.» *Revue Francophone des Laboratoires*, Juin 2008: pp. 23-30.

KRISHNAN M, MANNING E, COLLINS M. «Effects of interactions of antibacterial drugs with each other and with 6-mercaptopurine on in vitro growth of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis.» *Journal of antimicrobial chemotherapy* 64 (09 2009): pp. 1018-1023.

KRUGER H.U, SCHULER U, PROKSCH B, GOBEL M, EHNINGER G. «Investigatio of potentiel interaction of ciprofloxacin with cyclosporine in bone marrow transplant recipients.» (Asm Journaks collection) 34, n° 6 (Juin 1990): pp. 1048-1052.

KUBY J, KINDT T, GOLDSBY R, OSBORNE B. *Immunologie: Le cours de Janis Kuby*. Vol. 6. DUNOD, 2008.

LAGRANGE F. «Prescription en néphrologie: suivi de greffe rénale.» Édité par Elsevier Masson. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 45 (Décembre 2010): pp. 200-210.

LEGENDRE C. «Un généraliste peut-il suivre un transplanté rénal ?» *La revue du praticien* 26, n° 880 (Avril 2012): pp. 342-343.

LEVEQUE D, LEMACHATTI J, NIVOIX Y, COLIAT P, SANTUCCI R, UBEAUD-SEQUIER G, BERETZ L, VINZIO S. «Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique.» *La revie de médecine interne*, Fevrier 2010: pp. 170-179.

MALEKINEJAD H, NIKIBAKHSH A, GHOLIZADEH SOLTANI S, FARSHID A. «Interaction between gentamicin and mycophenolate mofetil in experimentally induced pyelonephritis.» *Indian journal of nephrology* 22 (Janvier 2012): pp. 26-32.

MAUR N. *Associations et interactions des anti-infectieux*. Édité par Abrégés. Paris: Masson 202 p., 1993.

MAUTRAIT C, RAOULT R. *Les interactions médicamenteuses*. Porphyre. Rueil-Malmaison: Wolter-Kluwer 295 p., 2011.

MOALIC V, FEREC C. «Typage HLA, méthodes d'analyses et applications cliniques.» (Masson) 34, n° 15 (Septembre 2005): pp. 1101-1108.

MONTASTRUC JL, BAGHERI H, SOMMET A. «La pharmacovigilance définition, fonctionnement, obligations de déclaration, intérêt pour le praticien.» CHU de Toulouse, 2009.

NADERER O, DUPUIS R, HEINZEN E, WIWARRANAWONGSA K, JOHNSON M, SMITH P. «The influence of norfloxacin and metronidazole in the disposition of mycophenolate mofetil.» *J Clin Pharmacol* 45 (2005): pp. 219-226.

NEUMAN M. «Importance des cytochromes P-450 dans le métabolisme des anti-infectieux.» *Antibiotiques*, 08 2006: pp. 242-247.

PICQUART, Claudie. *Prise en charge, à l'officine, du patient immunosupprimé. Enquête auprès de cent pharmaciens d'officine en Lorraine*. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Nancy: 125 p., 2000.

ROSTAING L, ALLAL A, SALLUSTO F, DEBIOL B, ESPOSITO L, DOUMERC N, MAGGIONI S, GAME X, KAMAR N. «Greffe rénale ABO-incompatible.» *EMC-Néphrologie* (Elsevier Masson) 12, n° 2 (Avril 2015): p. 10.

SAINT-MARCOUX F. *Pharmacocinétique et Suivi thérapeutique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides*. Thèse de doctorat, Faculté de médecine, Limoges: 214 p., 2014.

SHULLO M.A, SCHONDER K, TENTEBERG J.J. «Elevated Tacrolimus Levels Associated With Intravenous Azithromycin and Ceftriaxone: A Case Report.» *Transplantation Proceedings*, June 2010: pp. 1870-1872.

SICARD A, CHAUVET C, MORELON E. «TRANSPLANTATION D'ORGANES Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.» *A REVUE DU PRATICIEN* 64 (Mars 2014): pp. 415-424.

SRINIVAS N R. «Tigecycline and cyclosporine interaction-an interesting case of biliary excreted drug enhancing the oral bioavailability of cyclosporine.» *European Journal of Clinical Pharmacology*, May 2009: pp. 543-544.

STUMPF AN, SCHMIDT C, HEDDERMANN W, GERBITZ A. «High serum concentrations of cyclosporin related to administration of tigecycline.» *European Journal of Clinical Pharmacology*, January 2009: pp. 101-103.

TABER D.J, DUPUIS R.E, HOLLAR K.D, STRZALKA AL, JOHNSON MW. «Drug-Drug Interaction Between Chloramphenicol and Tacrolimus in a Liver Transplant Recipient.» *Transplantation Proceedings*, May 2000: pp. 660-662.

TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R. *Guide Pharmaco Clinique*. Wolters Kluwer France. Vol. 1. Paris: Le Moniteur des Pharmaciens 1693 p., 2013.

THERIAQUE. *ADVAGRAF® LP 5mg gélule: Monographie spécialité*. Theriaque. 12 03 2013. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22134&info=INTER> (accès le 10 18, 2013).

—. *CELLCEPT® 500MG CPR- Monographie spécialité*. 20 07 2012. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9505&info=INTER> (accès le 10 20, 2013).

—. *CERTICAN® 0,50mg cpr- Monographie spécialité*. 19 02 2013. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17897&info=INTER> (accès le 10 20, 2013).

—. *MYFORTIC® 360mg cpr- Monographie spécialité*. 13 03 2013. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=16587&info=INTER> (accès le 10 20, 2013).

—. *NÉORAL® 100mg capsule monographie spécialité*. Theriaque. 26 07 2011. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9106&info=INTER> (accès le 10 18, 2013).

—. *RAPAMUNE® 1mg cpr monographie spécialité*. Theriaque. 16 07 2013. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=14929&info=INTER> (accès le 10 17, 2013).

—. *SIMULECT® 10mg/2,5ml pdr et sol inj. 29 05 2012*. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=16492&info=CLASS> (accès le 12 27, 2013).

—. *SIMULECT® 10mg/2,5ml pdr et sol inj- Monographie spécialité*. 14 12 2011. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=16492&info=INTER> (accès le 10 20, 2013).

—. *Thériaque*. <http://www.theriaque.org> (accès le 2013).

THERIAQUE-Chloraminophene. *CHLORAMINOPHENE 2mg gélule*. 05 02 2004. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5830> (accès le 12 27, 2013).

THERIAQUE-Endoxan. *ENDOXAN 1000mg pdr inj. 12 09 2006*. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=8878&info=INDIC> (accès le 12 27, 2013).

THERIAQUE-Thymoglobuline. *THYMOGLOBULINE 25mg pdr sol inj. 07 08 2009*. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21876&info=CLASS> (accès le 12 27, 2013).

THERVET E, ZUBER J, SBERRO R, CANAUD G, ANGLIVHEAU D, SNANOUDJ R, MAMZE-BRUNEEL MF, MARTINEZ F, LEGENDRE C. «Traitements immunosuppresseurs:

mécanismes d'action et utilisation clinique.» *Néphrologie & Thérapeutique* (Elsevier Masson) 7, n° 7 (Décembre 2011): pp. 566-581.

TREILLE S, QUOIDBACH A, DEMOL H, VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D. «Kidney graft dysfunction after drug interaction between miomycin and cyclosporin.» *Transplant int*, 1999: p. 157.

TREILLE S, QUOIDBACH A, DEMOL H, VEREERSTRAETEN P, ABRAMOWICZ D. «Kidney graft dysfunction after drug interaction between clarithromycin and cyclosporine.» *Nephrol dial transplant*, 1996: pp. 1192-1193.

UWE C, JACOBSEN W, BENET LZ, LAMPEN A. «Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus.» *Clin. Pharmacokinet*, 2002: pp. 813-851.

VIDAL. *Vidal le dictionnaire*. Vol. 85. Issy les moulineaux, 2009.

VIDAL-Advagraf. *ADVAGRAF® gélule LP*. 2013. <http://evidal.fr/excalibur-service/product/79554/documents/opt/withfastdoc#page=1&zoom=100> (accès le 12 19, 2013).

VIDAL-Cellcept. *CELLCEPT® formes orales*. 2013. <http://evidal.fr/excalibur-service/product/3453/documents/opt/withfastdoc#page=1&zoom=100> (accès le 12 19, 2013).

VIDAL-Certican. *CERTICAN® 0,5mg cp*. 2013. <http://evidal.fr/excalibur-service/product/65059/documents/opt/withfastdoc#page=1&zoom=100> (accès le 12 19, 2013).

VIDAL-Imurel. *IMUREL® 50mg cp pellic*. <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=65182> (accès le 02 18, 2015).

VIDAL-Néoral. *NÉORAL® 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule 100 mg/ml solution buvable*. 2013. <http://evidal.fr/excalibur-service/product/11603/documents/opt/withfastdoc#page=1&zoom=100> (accès le 12 19, 2013).

VIDAL-Orthoclone. *ORTHOCLONE OKT3® 1 mg/ml, solution injectable*. <http://evidal.fr/excalibur-service/document/2618386#page=1&zoom=100> (accès le 12 27, 2013).

VIDAL-Rapamune. *RAPAMUNE® 1 mg comprimés enrobés*. 2013. <http://evidal.fr/excalibur-service/product/19580/documents/opt/withfastdoc#page=1&zoom=100> (accès le 12 19, 2013).

WOILLARD JB. *Pharmacogénétique des immunosuppresseurs en transplantation rénale : étude d'association entre polymorphismes et effets indésirables, modélisation pharmacogénétique et pharmacogénétique/pharmacocinétique*. Thèse, Faculté de Médecine, Université de Limoges, Limoges: pp. 25-42, 2011, pp. 25-42.

WOLTER K, WAGNER K, PHILIPP T, FRITSCHKA E. «Interaction between FK 506 and clarithromycin in a renal transplant patient.» *Eur J clin pharmacol* 47 (1994): pp. 207-208.

N° d'identification :

TITRE

Les interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les antibiotiques en transplantation rénale.

Thèse soutenue le 12 Juillet 2016

Par Amélie BIENTZ

RESUME :



Le rein est l'organe le plus transplanté. La greffe rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique. Les immunosuppresseurs constituent la pierre angulaire du traitement médicamenteux permettant d'éviter le rejet de l'organe. L'équilibre des concentrations des médicaments anti-rejets est essentiel, une augmentation de celles-ci est responsable d'une toxicité rénale, une diminution peut conduire à une perte du greffon.

Suite à une transplantation rénale, le patient est suivi par les équipes hospitalières du service de transplantation le temps que les traitements soient bien dosés puis environ tous les trois mois pour contrôler la fonction rénale et les concentrations actives des médicaments.

La transplantation pallie la défaillance de l'organe et dans la plupart des cas le patient n'est plus en insuffisance rénale. Ce dernier est alors amené à consulter son médecin traitant pour toutes pathologies ou infections. La vigilance des médecins est alors essentielle car les traitements annexes du patient ne doivent pas interagir avec les traitements anti-rejets afin de maintenir l'équilibre des concentrations immunosuppressives.

Au CHRU de Nancy il a été relevé que certaines prescriptions d'antibiotiques avaient modifié les concentrations des immunosuppresseurs. L'objectif du travail était de faire un état des lieux des diverses interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et antibiotiques et de développer des outils d'aide à la prescription de l'association de ces deux classes médicamenteuses. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la détection quotidienne des interactions médicamenteuses. En réalisant une enquête auprès des officines, j'ai pu me rendre compte du manque d'informations concernant les traitements immunosuppresseurs. Les outils développés permettent d'accompagner le pharmacien lors de la dispensation des antibiotiques associés aux immunosuppresseurs.

MOTS CLES : immunosuppresseurs, antibiotiques, transplantation rénale, interactions.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ Danièle	Chef de service de l'unité de thérapie cellulaire CHRU Nancy 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
--------	--	---

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Le mardi 12 Juillet 2016

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Amélie BIENTZ

Sujet : Les interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les antibiotiques en transplantation rénale.

Jury :

Président et directeur:

Mme BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ Danièle : PU-PH,
Université de Lorraine, unité de thérapie cellulaire CHRU de Nancy

Juges :

Mme DEMORE Béatrice : MCU-PH de Pharmacie Clinique,
Faculté de Pharmacie, CHRU de Nancy
Pr FRIMAT Luc : Chef de service et Néphrologue au CHRU de Nancy
Mme JANKOWSKI Anne-Marie : Pharmacien d'officine à Rozérieulles

Vu,

Nancy, le 01/06/16

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme :

Danièle BENSOUSSAN

Mme :

Danièle BENSOUSSAN

~~UNITE DE THERAPIE CELLULAIRE
BANQUE de TISSUS et SANG PLACENTAIRE~~

~~Professeur D. BENSOUSSAN
Bâtiment U1CT - CHU HERRABOIS
Allée du Morvan - 54 000 VANDOEUVRE
Tél. Service : 03 83 15 37 79
Tél. Laboratoire : 03 83 15 48 37~~

Vu et approuvé,

Nancy, le 7.06.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 16 JUIN 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9141.