



**HAL**  
open science

# Mesure de l'adhérence thérapeutique et intérêt de l'entretien pharmaceutique chez le patient transplanté rénal

Jérémy Chambord

► **To cite this version:**

Jérémy Chambord. Mesure de l'adhérence thérapeutique et intérêt de l'entretien pharmaceutique chez le patient transplanté rénal. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297592

**HAL Id: hal-03297592**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297592v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**2018**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE**  
**du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional le 08 octobre 2018

par **JÉRÉMY CHAMBORD**, né le 25/11/1991

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE**  
**pour le DIPLÔME D'ÉTAT**  
**de DOCTEUR en PHARMACIE**

---

MESURE DE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET  
INTÉRÊT DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE  
CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL

---

**Membres du Jury**

Président : Mme Dominique BREILH,      Pharmacien PU-PH à l'université de Bordeaux

Juges : M. Lionel COUZI,      Médecin PU-PH à l'université de Bordeaux  
Mme. Sarah DJABAROUTI,      Pharmacien MCU-PH à l'université de Bordeaux  
M. Stéphane GIBAUD,      Pharmacien MCU-PH à l'université de Lorraine  
M. Fabien XUEREB      Pharmacien MCU-PH à l'université de Bordeaux

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

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

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Économie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</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>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

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

## **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
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
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
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

## **PROFESSEURS AGRÉGÉS**

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*

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

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**J**e 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.

**D**e 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.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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



« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

**À ma directrice de thèse, Madame Sarah DJABAROUTI**, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux et pharmacien Praticien Hospitalier au centre hospitalier régional universitaire de Bordeaux,

Je te remercie de m'avoir encadré dans ce travail. Merci pour ta rigueur, ton expertise, et tes conseils. Trouve dans ce travail toute ma reconnaissance.

**À mon co-directeur de thèse, Monsieur Stéphane GIBAUD**, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et pharmacien, Praticien Hospitalier au centre hospitalier de l'ouest vosgien,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, acceptez mes remerciements les plus sincères.

**À mon président de jury, Madame Dominique BREILH**, Professeur à la faculté de pharmacie de Bordeaux et pharmacien Praticien Hospitalier au centre hospitalier régional universitaire de Bordeaux,

De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**À mes juges,**

**Monsieur Lionel COUZI**, Professeur à la faculté de médecine de Bordeaux et néphrologue praticien hospitalier au centre hospitalier régional universitaire de Bordeaux,

Je tiens à te remercier d'avoir participé à ce travail de thèse, et pour ton accueil en transplantation rénale. Merci pour ta disponibilité, ton expertise et pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail. Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma gratitude.

**Monsieur Fabien XUEREB**, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux et pharmacien Praticien Hospitalier au centre hospitalier régional universitaire de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de participer et de juger ce travail. Je te remercie de tes conseils. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent également à :

**Anne Colombe**, (pharmacien assistant spécialiste en distribution et dispensation des médicaments au CHRU de Bordeaux) pour le prêt de sa précieuse carte.

**Marin Laurent**, (étudiant en pharmacie en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire au CHRU de Bordeaux) pour m'avoir grandement aidé dans le recueil des données officinales mais aussi pour ta vision critique sur ce travail.

**Pierre Merville** (médecin PU-PH, chef de service du service de néphrologie-transplantation rénale du CHRU de Bordeaux), pour m'avoir accueilli dans votre service et pour vos conseils au cours de ce travail.

**Frédérique Pribat**, (pharmacien PH de la Direction des Systèmes d'Information du CHRU de Bordeaux), pour m'avoir permis d'obtenir rapidement le matériel indispensable à cette étude.

**Claire Ricard** (pharmacien assistant spécialiste en pharmacie clinique au CHRU de Bordeaux) pour tes conseils et ton travail sur le déroulement des entretiens pharmaceutique.

**Marine Stainmesse** (interne en pharmacie hospitalière au CHRU de Bordeaux) pour ton travail complet sur la conception d'un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique, qui n'avait malheureusement pas pu aboutir, et pour toutes tes heures de relecture : cette thèse, tu la connais presque mieux que moi ! (et pour tellement d'autres raisons...)

**Florence, Véronique et Viviane** (secrétaires d'accueil aux consultations du service de néphrologie-transplantation rénale du CHRU de Bordeaux) pour votre accueil incomparable mais aussi pour votre aide dans l'organisation des entretiens pharmaceutiques avec les patients.

À l'équipe médicale et paramédicale de transplantation rénale et à tous ceux qui ont participé à cette étude et sans qui ce travail n'aurait pas abouti.

Je dédie cette thèse :

**À mes parents**, principaux soutiens financiers et logistiques de toutes mes études ! Merci pour votre aide pour mes 42 déménagements, pour les nombreux voyages jusqu'à la cité-u (même sur verglas !), pour les machines faites en moins de deux jours et les petits plats préparés à l'avance, pour l'assistance automobile et administrative téléphonique... bref pour votre soutien dans les bons et les moins bons moments. L'appart, la thèse, le poste... bientôt 30 ans et presque indépendant !

**À mon frère** (qui va vérifier si je l'ai bien remercié dans cette thèse) **et à Diane** ! Merci de m'avoir soutenu toutes ces années : la visite surprise des deux « internes » à Remiremont et la découverte de Mulhouse, l'achat de la calculatrice en urgence la veille du concours de P1, la voiture-tracteur qui m'a facilité la vie, et tous vos encouragements dans ces études !

**À Marine**, pour ton soutien sans faille depuis le début, pour toutes tes interventions anti-déprime/anti-stress : les petits mots, dessins, mails, lettres, textos, calendrier..., pour nos créneaux « communication longue distance », pour nos week-end « TGV et tour de France », nos vacances, pour tes visites à Remiremont et à Neuneu, et pour avoir tenu tout la montée d'Aurère (ça, c'est des vrais preuves d'amour), à Nancy, à St Paul... pour la décoration de mes appart (au top les ballons !!), pour les étoiles au-dessus de mon lit... Merci pour ta confiance en nous et ta patience ! La thèse scelle officiellement la fin de la distance !

**À Serge et Manu**, pour vos encouragements et vos conseils dans ces études de pharmacie que vous connaissez bien et pour tout le reste : les balades à cheval, les randonnées-escalade en Grèce, la chasse aux figues, les expérimentations culinaires (et capillaires) et également pour vos relectures pertinentes de ce travail !

**Aux laqueutois**, Jéjé, Jojo, Laulau, Max, M<sup>e</sup> K, Tanguy, Titi : merci d'avoir partagé avec moi les valeurs du plus beau village de France : les soirées « garage », les cadeaux toujours « remarquables », les titi-barbeuk, le molky-CasSis, les spaghettis en soirée pharma, Mr Croco, et évidemment notre passion pour la fameuse gigue limousine.

**À L'ASPIC et la Blue Team**, Caro, Ed', Gaga, Jo', Marie, Marine, Nico, Sam', Thomas : merci de m'avoir appris qu'il faut toujours rester sérieux et que l'eau c'est la vie, pour toutes nos citations de films d'auteurs, nos nombreuses conversations intellectuelles, nos chants lyriques et merci pour les week-ends « révisions » à Jacquville !

**À la team PXI** : Audrey, Marie « E », Max, mon super binôme, Rim, Romain : pour tous ces souvenirs châténaysiens (et notre fameuse tour penchée) mais aussi tous les suivants : les w-e normands, les restos parisiens spécialités « autre bout du monde », les randos dans la boue...

**Aux « lorrains »**, Anne-Souche, Axelle, Bouboux, Cyrielle, Elise, El Quinio, Esther, Kevin, Fabien γGT, Florence, Florine, Le Grap', Ludo, Naomi d'Mantes la Jolie, Pr Potier, Quentin et à tous les internes avec qui j'ai travaillé pendant quelques temps avant de m'esquiver en inter-chu : la meilleure défense contre le froid du Grand-Est, c'est bien la chaleur qu'on retrouve dans vos cœurs <3 (et le picon bière !).

**Aux réunionnais**, mes colocs tout doux (Alex, Cedric, Eli, Leila, et Pierre), Clem', Juju, Lulu, Steph' : merci pour les 6 mois les plus "wouah !!" de ma vie ! Les randos, la plongée, les soirées, le beach, le lagon, le kite, le Titi, les beignets à la banane...le rêve !

**Aux « bordelais »**, Adri, Cécile, Charlotte, Clara, Dr Q, Emilie, margOT, Hélène, Jean, Laura, Luca-Retha, Laurianne, Lucile, Maïté, Micka, Nish-nish, Olivier, Paupau, Simon, Solène : merci pour votre accueil du petit parigo-nancéo-créole que je suis ! Vivement que je sois enfin votre chef !

**Aux équipes qui m'ont entouré et formé pendant mon internat** et en particulier, la PUI du CHOV et l'HDJ d'oncologie : une équipe au top et une super ambiance, vous m'avez vraiment donné envie de travailler à l'hôpital, merci ! À l'équipe de St Paul pour cette ambiance « famille », pour votre bonne humeur et pour les cocktails les pieds dans le sable !

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES .....	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	3
LISTE DES TABLEAUX .....	5
LISTE DES FIGURES .....	6
LISTE DES ANNEXES .....	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	8
PARTIE I : TRANSPLANTATION RÉNALE ET ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE .....	9
I. La transplantation rénale .....	10
1. Patients concernés et accès à la transplantation rénale .....	10
2. Intérêts de la transplantation rénale.....	12
a. Supériorité en terme de suppléance des fonctions rénales .....	12
b. Augmentation de l'espérance de vie et diminution de la mortalité.....	12
c. Amélioration de la qualité de vie des patients.....	13
d. Diminution des dépenses de santé.....	15
3. Complications et prise en charge thérapeutique en transplantation rénale .....	16
a. Complications en transplantation rénale .....	16
b. Les traitements immunosuppresseurs.....	19
c. Suivi thérapeutique et pharmacologique des immunosuppresseurs .....	22
4. Survie et facteurs de risque de perte du transplant.....	22
a. Survie du transplant.....	22
b. Facteurs de risques de perte du transplant.....	23
c. Rejet humoral et facteurs de risque .....	24
II. Adhérence en transplantation rénale.....	26
1. Adhérence ou observance .....	26
2. Méthodes de mesure actuelles de l'observance thérapeutique en transplantation rénale .....	27
a. Méthodes directes.....	27
b. Méthodes indirectes.....	28
3. Le Dossier Pharmaceutique un nouvel outil de mesure de l'observance ?.....	32
4. Mécanismes et profils de non-adhérence en transplantation rénale.....	33
a. Mécanismes de la non-adhérence.....	34
b. Les comportements de non-adhérence .....	34
c. Seuils de non-adhérence .....	36
5. État des lieux de l'adhérence en transplantation rénale.....	37
III. Non-adhérence : conséquences et rôle du pharmacien clinicien .....	41
1. Conséquences de la non-adhérence.....	41
a. Augmentation du risque de perte du transplant.....	41
b. Augmentation des dépenses de santé .....	48

2. Facteurs de risques de non-adhérence.....	56
a. Les facteurs socio-économiques.....	56
b. Les facteurs liés au patient .....	56
c. Les facteurs liés à la pathologie .....	57
d. Les facteurs liés au traitement .....	58
e. Les facteurs liés au système de santé .....	58
3. Amélioration de l'adhérence et rôle du pharmacien clinicien .....	59
a. Prévenir la non-adhérence avant la sortie d'hospitalisation.....	59
b. Favoriser une bonne adhérence en ambulatoire .....	60
c. Rôle du pharmacien clinicien .....	61
d. Qualité des interventions dans la littérature et recommandations dans la pratique clinique .....	63
4. Contexte du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Bordeaux .....	69
PARTIE II : MESURE DE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET INTÉRÊT DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL RÉCENT .....	71
I. Introduction.....	72
II. Matériel et Méthode.....	73
1. Schéma de la recherche.....	73
2. Données recueillies et critères de jugement .....	74
3. Analyse des facteurs liés à la non-adhérence définie par la PJC .....	75
4. Entretien pharmaceutique.....	76
5. Analyse statistique des données : .....	76
III. Résultats.....	77
1. Population .....	77
2. Mesure de l'adhérence par la proportion de jours couverts par le traitement immunosuppresseur (LGO et DP).....	77
3. Impact de l'entretien pharmaceutique .....	81
IV. Discussion.....	85
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	89
RÉFÉRENCES .....	90
ANNEXES .....	101

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- %Tac>5 : proportion des valeurs de tacrolémie > 5ng/mL
- BDI : *beck depression inventory*
- BMQ : *belief on medicine questionnaire*
- CMA : *continuous multiple interval measure of medication acquisition*
- CMG : *continuous multiple interval measure of medication gaps*
- CVi : carte Vitale
- CV : coefficient de variation
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- DH : *drug holidays*
- DP : dossier pharmaceutique
- DPé : dialyse péritonéale
- DPA : dialyse péritonéale automatisée
- dnDSA : *de novo donor specific antibodies*
- DSA : *donor-specific antibodies*
- DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire
- EI : écart interquartile
- EM : *electronic monitoring devices*
- EP : entretien pharmaceutique
- EP+ : patients ayant bénéficié d'un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique post-transplantation
- EP- : patients du groupe contrôle
- FdR : facteur de risque
- HAD : *hospital anxiety and depression*
- HD : hémodialyse
- HLA : *human leucocytes antigens*
- I+ : patients ayant bénéficié d'une intervention visant à améliorer l'adhérence
- I- : patients du groupe contrôle
- IMPDH : inosine monophosphate déshydrogénase
- IRCT : insuffisance rénale chronique terminale
- IS : immunosuppresseurs
- ITAS : *immunosuppressant therapy adherence scale*
- LGO : logiciels de gestion officinaux
- LI : libération immédiate
- LP : libération prolongée
- MAQ : *medication adherence questionnaire* (également appelé le 4-item Morisky medication adherence [MMAS-4])
- MEMS : *medication Events Monitoring System*
- Moy. pond. : moyenne pondérée
- MMAS-8 : *8-item Morisky medication adherence scale*
- MPR : *medication possession ratio*

NA : non-adhérence  
NR : non-renseigné  
OR : *odds ratio*  
PDC : *proportion of days covered*  
P-gp : glycoprotéine P  
PJC : proportion de jours couverts par le traitement  
QALY : *quality-adjusted life year*  
QM : questionnaire de Morisky  
RA : rejet aigu  
RAH : rejet aigu humoral  
SATMEDQ : *satisfaction with medication questionnaire*  
SD : écart-type  
SEAMS : *self-efficacy for appropriate medication use scale*  
TCP : théorie du comportement planifié  
UDM : unité de dialyse médicalisée  
UK : Royaume-uni  
US : États-unis

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Évolution des transplantations d'organes en France entre 2012 et 2016 ..	10
Tableau II.	Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats à la transplantation rénale .....	12
Tableau III.	Synthèse de la prise en charge des principales complications du patient transplanté.....	18
Tableau IV.	Survie du transplant rénal selon la période de transplantation .....	23
Tableau V.	Échelles et questionnaires de mesures de l'observance validés en transplantation rénale.....	29
Tableau VI.	Méthodes de mesure de l'observance en transplantation rénale.....	32
Tableau VII.	Différentes classifications possibles de la non-adhérence après transplantation rénale : par chronologie, fréquence, comportement, certitude diagnostique, ou type d'écart à la prescription.....	37
Tableau VIII.	Revue bibliographique de la mesure de l'adhérence en transplantation rénale .....	39
Tableau IX.	Revue bibliographique des conséquences de la non-adhérence en transplantation rénale.....	50
Tableau X.	Facteurs de risques de non-adhérence .....	59
Tableau XI.	Revue bibliographique des interventions pour améliorer l'adhérence thérapeutique en transplantation rénale .....	65
Tableau XII.	Données démographiques, traitements et antécédents à T1 et T2.....	78
Tableau XIII.	Accessibilité et exhaustivité du DP .....	79
Tableau XIV.	Adhérence thérapeutique de la population .....	79
Tableau XV.	Comparaison des patients adhérents (PJC>90%) et non-adhérents (PJC<90%) .....	80
Tableau XVI.	Caractéristiques sociodémographiques et antécédents à l'inclusion.....	82
Tableau XVII.	Traitements à T1 et à T2.....	83
Tableau XVIII.	Évaluation de l'impact de l'entretien pharmaceutique .....	84

# LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Processus d'accès à la liste d'attente, coordonné entre équipes de néphrologie référentes et de transplantation.....	11
Figure 2.	Taux de mortalité en dialyse, en transplantation, et dans la population générale, par âge (2011).....	13
Figure 3.	Qualité de vie pondérée des patients en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011 .....	14
Figure 4.	Coût moyen mensuel par modalité de traitement pour un patient prévalent stable .....	15
Figure 5.	Évolution du coût mensuel moyen de la transplantation rénale .....	16
Figure 6.	Chronologie des infections post-transplantation d'après Fishman et Rubin.....	17
Figure 7.	Diagnostics histologiques de perte de greffe rénale entre 2004 et 2008.....	24
Figure 8.	Mécanismes du rejet humoral.....	25
Figure 9.	Évolution des termes pour désigner les écarts par rapport aux traitements prescrits .....	26
Figure 10.	Illustration des 3 étapes du mécanisme de non-adhérence (initiation, « implementation » et « discontinuation ») et de leur prise en charge.....	34
Figure 11.	Les 2 comportements de non-adhérence thérapeutique : intentionnelle et non-intentionnelle .....	35
Figure 12.	Augmentation progressive de la non-adhérence thérapeutique entre 6 mois et 3 ans post-transplantation .....	38
Figure 13.	Association entre non-adhérence et DSA de novo .....	41
Figure 14.	Développement de DSA de novo plus important chez les patients non-adhérents par rapport aux patients adhérents .....	42
Figure 15.	Diminution de la période sans rejet aigu retardé chez les patients non-adhérents à leur traitement.....	43
Figure 16.	Épisodes de rejet aigu après 90 jours post-transplantation plus importants chez les patients non-adhérents .....	44
Figure 17.	L'adhérence et le "mismatch" des épitopes HLA pour prédire la période sans rejet de greffe.....	44
Figure 18.	Durée de vie du greffon diminuée chez les patients non-adhérents .....	45
Figure 19.	L'adhérence et le "mismatch" des épitopes HLA pour prédire la période sans perte du greffon .....	46
Figure 20.	Taux de survie ajusté* du greffon diminué pour les patients non-adhérents au traitement et/ou manquant un nombre trop important de consultations .....	47
Figure 21.	De la non-adhérence à la perte du greffon.....	48
Figure 22.	Amélioration de l'adhérence avec des entretiens pharmaceutiques répétés la 1 <sup>ère</sup> année suivant la transplantation rénale.....	62
Figure 23.	Amélioration de l'adhérence des patients suivant un contrat d'éducation.....	63
Figure 24.	Schéma de la recherche .....	74

# LISTE DES ANNEXES

Annexe 1.	Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la ciclosporine selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2013 .....	102
Annexe 2.	Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du tacrolimus selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2016.....	105
Annexe 3.	Classification de Banff pour le diagnostic de rejet humoral.....	106
Annexe 4.	8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8).....	107
Annexe 5.	Medication Adherence Questionnaire (MAQ) .....	108
Annexe 6.	The 13-item Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS).....	109
Annexe 7.	Immunosuppressant therapy adherence scale (ITAS) .....	110
Annexe 8.	Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications (BAASIS®) .....	111
Annexe 9.	Présentation d'un dossier pharmaceutique .....	112
Annexe 10.	Questionnaire de Morisky (version française).....	113
Annexe 11.	Questionnaire de recueil des effets indésirables .....	114
Annexe 12.	Questionnaire de connaissances sur les traitements immunosuppresseurs et les complications associées .....	115
Annexe 13.	Carte de Barrows pour les immunosuppresseurs et la transplantation rénale .....	116

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La transplantation rénale et la dialyse sont les traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), dont la prévalence était estimée à 1262 par millions d'habitants au 31 décembre 2016 en France. En 2016, 3615 nouveaux patients ont été traités de leur IRCT par une transplantation rénale, une suppléance qui présente un intérêt majeur pour la qualité de vie du patient et sa survie par rapport à la dialyse (1–3) . Depuis la première transplantation rénale, le taux de réussite et la survie des transplants n'ont cessé d'augmenter, notamment grâce aux traitements immunosuppresseurs qui préviennent le rejet de greffe. Cependant, depuis plusieurs années, la survie des transplants rénaux à long terme ne s'améliore plus (1).

Selon Nevins et Matas « la solution disponible pour diminuer les complications après une transplantation rénale et ne nécessitant pas le développement de nouveaux traitement, est la prise régulière des médicaments !" (4). Une non-adhérence au traitement représente un écart à la prescription médicale suffisant pour influencer défavorablement la prise en charge. Sa prévalence varie de 15 à 30% pour les traitements immunosuppresseurs, mais dépend de la méthode de mesure utilisée, du seuil de non-adhérence défini, et de la population étudiée (5). Malgré les ressources existantes, il reste très difficile aux cliniciens de vérifier avec précision l'adhérence des patients à leurs traitements.

Une mauvaise adhérence aura des conséquences néfastes sur le transplant, sur la survie du patient et un impact économique non négligeable (5,6). Cette non-adhérence est un phénomène dynamique qui dépend notamment du patient, de sa pathologie, et de son traitement. La mission des professionnels de santé est donc de comprendre les obstacles à l'adhérence présents chez chaque malade et de les corriger tout en intégrant le patient dans sa prise en charge. Le pharmacien clinicien joue un rôle important par une approche éducationnelle et comportementale autour du médicament (7).

Dans la première partie de ce travail nous avons effectué une revue de la littérature afin de présenter les grands principes et l'épidémiologie de la transplantation rénale puis l'adhérence au traitement et ses méthodes de mesure, et enfin, les conséquences d'une mauvaise adhérence et le rôle du pharmacien clinicien.

Dans la seconde partie de ce travail, nous présenterons une étude prospective réalisée dans le service de transplantation rénale du CHU de Bordeaux qui vise à tester un nouvel outil de mesure de l'adhérence par le pharmacien et à évaluer l'impact d'un entretien pharmaceutique chez le patient transplanté rénal.

**PARTIE I :**  
**TRANSPLANTATION RÉNALE ET**  
**ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE**

# I. La transplantation rénale en France

Le nombre de transplantations d'organes en France était de 5891 en 2016. Ce nombre croît chaque année, avec une augmentation de 17% entre 2012 et 2016. La transplantation rénale est la transplantation d'organe la plus fréquente en France avec 3615 transplantations en 2016 (Tableau I).

La transplantation rénale fait partie, avec la dialyse, des traitements de suppléance de l'IRCT dont les causes peuvent être principalement une glomérulonéphrite (20%), un diabète de type 2, une polykystose rénale (12%), une néphro-angiosclérose (11%), ou être de cause indéterminée (17%). Cependant, ce traitement de suppléance est réservé à des patients bien définis.

Tableau I. Évolution des transplantations d'organes en France entre 2012 et 2016 (8)

	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Greffes cardiaques</b>	397	410	423	471	<b>477</b>
<b>Greffes cardio-pulmonaires</b>	20	11	13	8	<b>13</b>
<b>Greffes pulmonaires</b>	322	298	327	345	<b>371</b>
<b>Greffes hépatiques (dont à partir de donneurs vivants)</b>	1 161 (9)	1 239 (13)	1280 (12)	1365 (15)	<b>1322 (5)</b>
<b>Greffes rénales (dont à partir de donneurs vivants)</b>	3 044 (357)	3 069 (401)	3232 (514)	3470 (547)	<b>3615 (576)</b>
<b>Greffes pancréatiques</b>	72	85	79	77	<b>90</b>
<b>Greffes intestinales</b>	7	3	3	3	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>5 023</b>	<b>5 115</b>	<b>5 357</b>	<b>5 739</b>	<b>5 891</b>

## 1. Patients concernés et accès à la transplantation rénale

Selon les recommandations de la HAS en 2015 (9), les patients potentiellement concernés par une transplantation rénale sont les patients de moins de 85 ans souffrant d'une maladie rénale chronique irréversible :

- de stade 5 avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15mL/min,
- ou de stade 4 évolutive avec un besoin de suppléance ou un DFG < 20mL/min prévu dans les 18 prochains mois.

Parmi les contre-indications à la transplantation, on retrouve : un cancer évolutif non-guéri, une maladie infectieuse non-contrôlée, une maladie cardiovasculaire ou respiratoire sévère rendant une anesthésie générale impossible, des troubles ou une maladie psychiatrique non stabilisée, une démence, et un indice de masse corporelle supérieur à 50kg/m<sup>2</sup>. Enfin, un risque de mauvaise adhérence est également considéré comme une contre-indication à la transplantation.

Si le patient correspond à ces critères, il est orienté vers une équipe de transplantation rénale afin de réaliser un bilan pré-transplantation comprenant des examens médicaux et immunologiques. Suite à ce bilan, la décision d'inscription ou non sur la liste d'attente nationale de transplantation rénale sera prise. En cas de contre-indication temporaire à la transplantation, le patient pourra réaliser un nouveau bilan pré-transplantation au moment de la levée de cette contre-indication (Figure 1). Les mêmes critères d'inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale doivent être respectés pour les transplantations envisagées à partir d'un transplant d'un donneur décédé ou vivant.

Il est à noter que les critères d'accès à la transplantation rénale se sont élargis ces dernières années, que ce soit au niveau des donneurs (notion de donneurs à "critères élargis", dons croisés, groupe sanguin ABO incompatible, élargissement des critères de donneurs vivants, décès par arrêt cardio-respiratoire) ou des receveurs (âge du patient). Cet élargissement des critères s'explique en partie par la pénurie de transplants à laquelle les médecins et les patients doivent faire face.

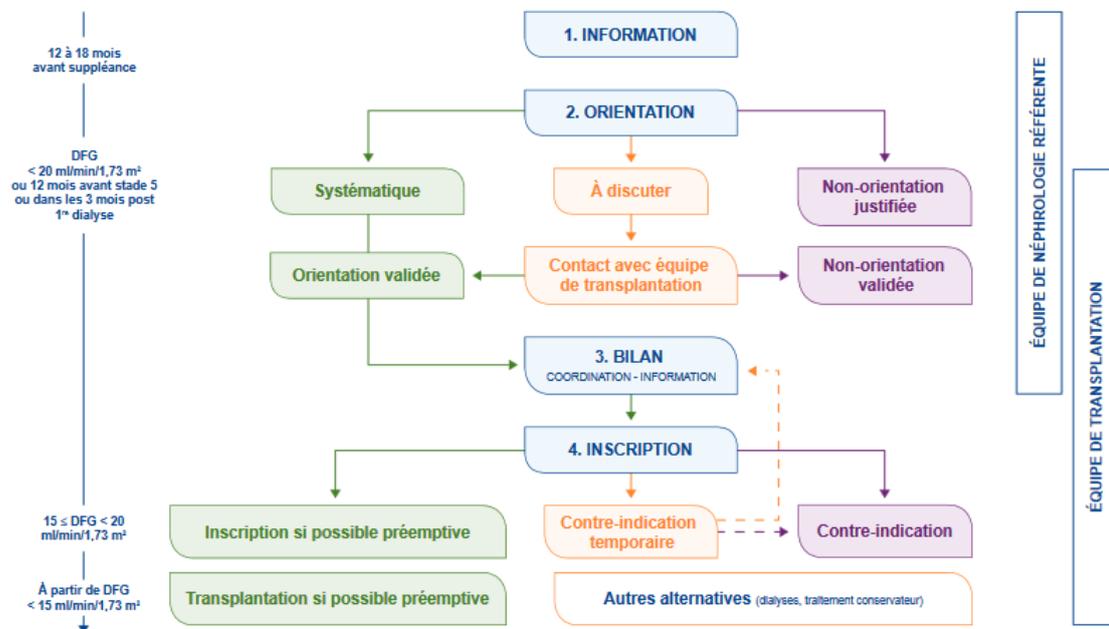


Figure 1. *Processus d'accès à la liste d'attente, coordonné entre équipes de néphrologie référentes et de transplantation (9)*

En décembre 2016, 84 683 patients étaient traités pour IRCT et parmi eux, 37 811 ont été transplantés. Le nombre de candidats à une future transplantation était de 17 698 en 2016, dont 5762 étaient en contre-indication temporaire. Malgré l'augmentation importante des transplantations rénales (+21% en 6 ans, soit une augmentation de 639 transplantations par an), elle reste plus faible que l'augmentation du nombre de nouveaux patients inscrits pendant la même période (+29% en 6 ans, soit une augmentation de 1155 patients par an). Le taux de décès en liste d'attente reste constant avec 1,7% en 2016 (Tableau II).

Dans son plan de greffe 2017-2021, le ministère des solidarités de la santé prévoit d'augmenter l'activité de transplantation rénale pour atteindre 4950 transplantations rénales, dont 1000 obtenues à partir de donneurs vivants (10). Ces mesures sont directement liées aux bénéficiaires apportés par la transplantation rénale par rapport à la dialyse.

*Tableau II. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats à la transplantation rénale (1)*

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Malades restant en attente au 1er janvier de chaque année	8475	9087	9886	10813	11794	12517	13431
dont malades en attente au 1er janvier et en CIT	2682	3150	3814	4265	4775	5219	5762
Part des malades en CIT parmi les malades en attente au 1er janvier	32%	35%	39%	39%	40%	42%	43%
Nouveaux inscrits dans l'année	4026	4341	4553	4783	4827	5181	
Décédés en attente dans l'année	238	260	281	300	302	297	
Sortis de liste d'attente	200	238	271	270	316	355	
dont sortis de la liste d'attente pour aggravation	130	131	164	158	219	214	
Greffes	2976	3044	3074	3232	3486	3615	

## 2. Intérêts de la transplantation rénale

Dans la prise en charge de l'IRCT, les deux traitements de suppléance disponibles sont la transplantation rénale et la dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale). Pour connaître les avantages respectifs de chacun de ces traitements, ils ont été comparés dans plusieurs études.

### *a. Supériorité en terme de suppléance des fonctions rénales*

La fonction rénale est estimée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). En dehors de toute situation pathologique, le rein filtre approximativement 190L de sang par jour. La transplantation rénale permet au patient d'obtenir une filtration rénale correspondant à environ 50% des capacités maximales du rein. L'hémodialyse permet la filtration de 80 litres de sang tous les deux jours en moyenne, ce qui correspond à environ 20% de la capacité de filtration du rein. La dialyse péritonéale n'assure que 7 à 10% de cette filtration. La transplantation rénale permet donc une filtration glomérulaire plus importante en comparaison avec la dialyse. De plus, la dialyse n'assure qu'un rôle d'épuration tandis que la transplantation rénale permet de restaurer d'autres fonctions du rein (1 $\alpha$ -hydroxylation de la vitamine D, sécrétion de l'érythropoïétine, production de rénine et bradykinine). Cet avantage de la transplantation rénale a des conséquences directes sur l'espérance de vie des patients.

### *b. Augmentation de l'espérance de vie et diminution de la mortalité*

En 1999, Wolfe RA et al. ont comparé le taux de mortalité entre tous les patients en dialyse, les patients en dialyse inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation, et les patients transplantés (11). Cette étude réalisée sur plus de 200 000 patients dialysés aux États-Unis entre 1991 et 1996 a montré que les patients dialysés inscrits sur la liste d'attente pour une transplantation avaient un taux de mortalité 38 à 58% plus faible par rapport à l'ensemble des patients dialysés. Ceci s'explique par les critères définis pour accéder à la transplantation qui

sélectionnent des patients avec un risque de mortalité plus faible. Le taux de mortalité des patients transplantés était plus élevé pendant les 100 jours suivant la transplantation par rapport aux patients inscrits en liste d'attente, mais au-delà, la tendance s'inversait. Le taux de mortalité à long terme (jusqu'à 4 ans post-transplantation) est jusqu'à 68% plus faible pour les patients transplantés par rapport aux patients inscrits en liste d'attente de transplantation. Plus récemment, d'autres études ont confirmé cette tendance dans d'autres pays, notamment en Corée mais aussi en France (2,12). Cette étude française portant sur 63 000 patients traités de 2002 à 2011 a montré que l'espérance de vie des patients transplantés était supérieure à celle des patients dialysés, et le taux de mortalité inférieur (Figure 2). Par exemple, l'espérance de vie d'un patient transplanté de 30 ans est d'environ 41 ans versus 23 ans pour un patient dialysé du même âge, pour un patient de 50 ans, elle est de 24 ans versus 11 ans et pour un patient de 70 ans, elle est de 11 ans versus 5 ans. Ces résultats sont à utiliser avec précaution en raison du biais de sélection des patients transplantés. Le traitement de suppléance de l'IRCT initié influence donc l'espérance de vie des patients, mais il joue également un rôle sur leur qualité de vie.

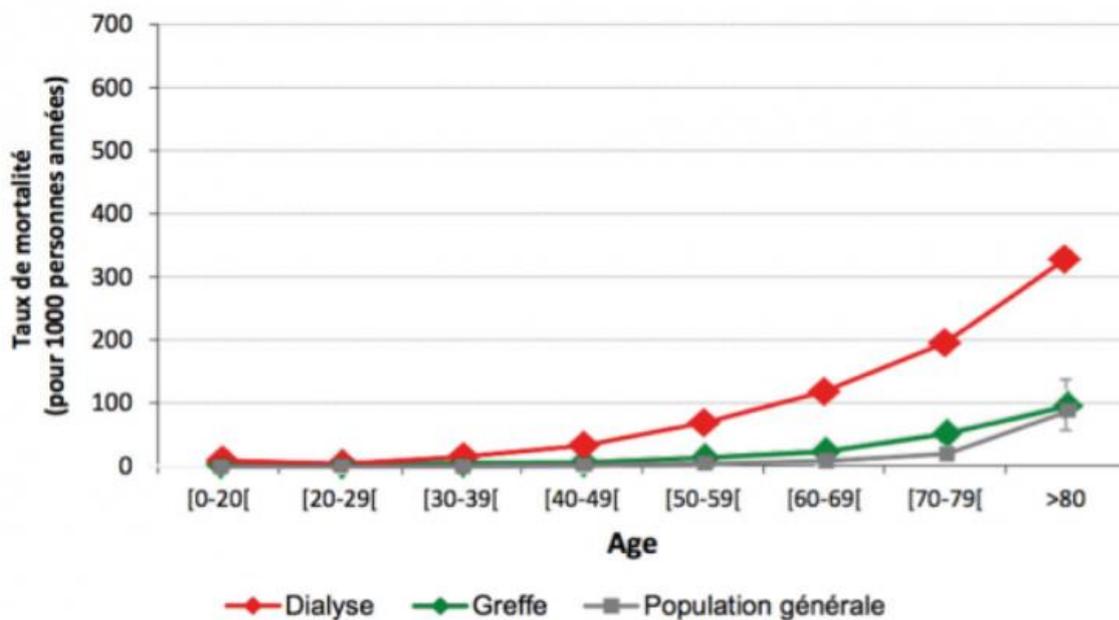


Figure 2. *Taux de mortalité en dialyse, en transplantation, et dans la population générale, par âge (2011) (2)*

### *c. Amélioration de la qualité de vie des patients*

La qualité de vie des patients est définie par : « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes, et ses inquiétudes » (13). Chacun des traitements de suppléance comporte des contraintes qui s'ajoutent à celles liées aux comorbidités et aux mesures prises pour ralentir la progression de la maladie. Ces traitements affectent donc la qualité de vie du patient.

La transplantation rénale nécessite de subir une intervention chirurgicale, de suivre un traitement immunosuppresseur au long cours avec une bonne adhérence, et d'avoir un suivi régulier par des consultations médicales et des bilans biologiques rapprochés. À cela s'ajoutent les effets secondaires des traitements comme les infections opportunistes et le risque de rejet de greffe. L'hémodialyse nécessite de réaliser des séances trois fois par semaine dans un centre médicalisé, pour une durée de 4 heures environ. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale nécessitent respectivement la pose d'une voie d'abord et d'un cathéter péritonéal, ainsi qu'un entretien régulier. Des traitements hormonaux et métaboliques sont également nécessaires. L'étude QUAVI-REIN 2011 coordonnée par l'Agence de Biomédecine et ayant porté sur 1251 patients dialysés et 1658 patients transplantés, avait pour but de comparer la qualité de vie des patients par l'utilisation d'auto-questionnaires aux patients (3). Cette étude a montré que les scores de qualité de vie des patients transplantés étaient supérieurs à ceux des patients dialysés (Figure 3). Cette différence est marquée notamment par l'impact de la dialyse sur la vie sociale et l'autonomie du patient. Celui-ci reste très dépendant du système de soin, ce qui aura des conséquences médico-économiques défavorables pour la dialyse.

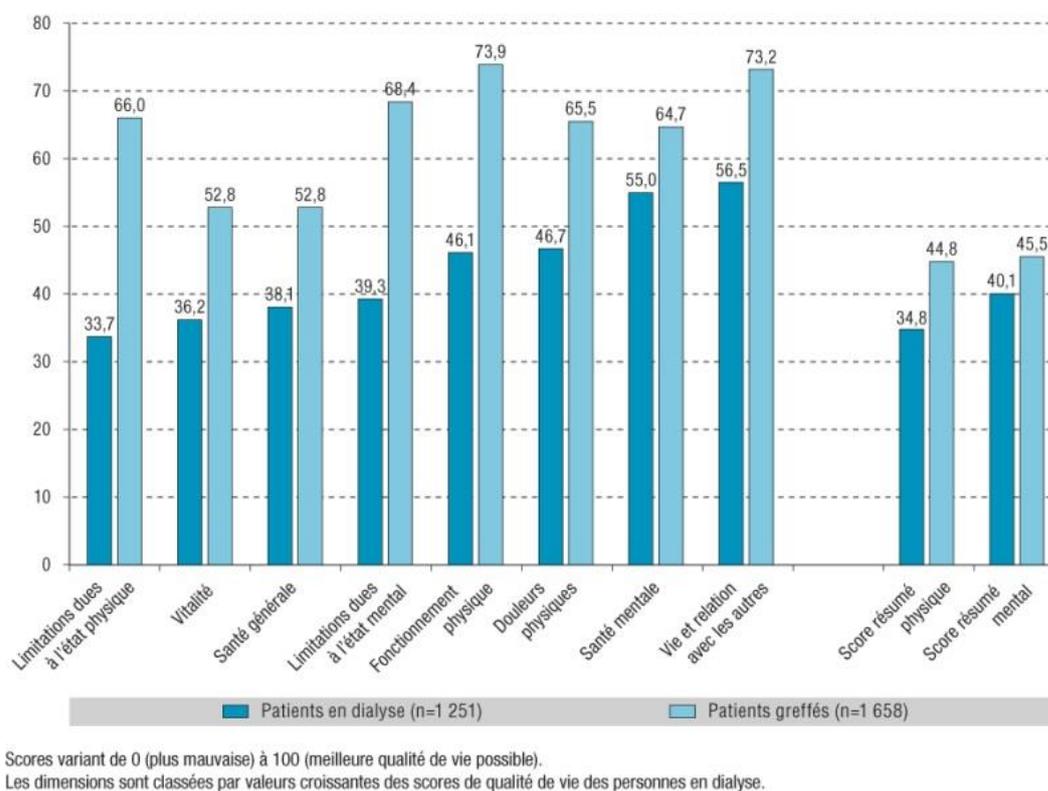


Figure 3. *Qualité de vie pondérée des patients en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011(3)*

#### d. Diminution des dépenses de santé

Dans son rapport d'octobre 2014 sur l'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'IRCT en France, la HAS a montré un avantage de la transplantation rénale en terme de coût par rapport à toutes les modalités de dialyse (14) (Figure 4). Cette étude portait sur des patients avec un traitement de suppléance stable sur l'année 2009 et prenait en compte les coûts liés aux séances de dialyse, aux hospitalisations, aux honoraires médicaux, aux soins, à la pharmacie (médicaments et dispositifs médicaux), à la biologie, et au transport. Cependant, le coût de la transplantation rénale est plus important au cours de la première année, par rapport aux années suivantes : le premier mois, ce coût s'élève à environ 25 000 euros pour diminuer progressivement jusqu'à un coût moyen de 1500 euros par mois à la fin de la première année (Figure 5).

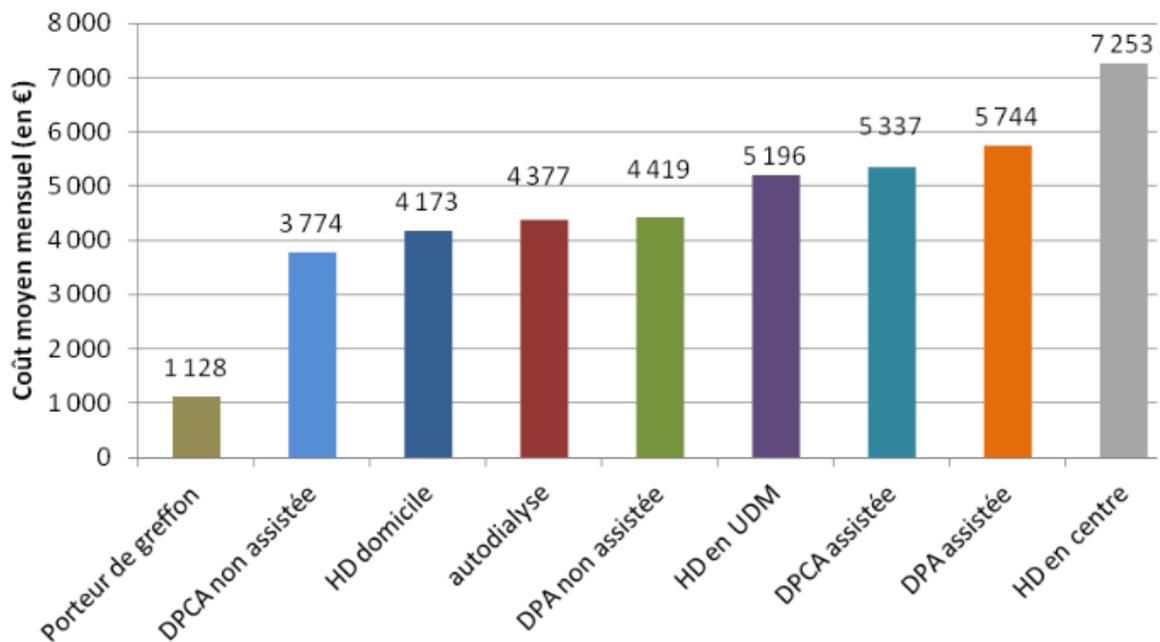


Figure 4. *Coût moyen mensuel par modalité de traitement pour un patient prévalent stable (14)*

*DP : dialyse péritonéale; DPA : dialyse péritonéale automatisée ; DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire ; HD : hémodialyse ; les UDM : unité de dialyse médicalisée*

Il faut noter que parmi les 3615 transplantations rénales ayant eu lieu en France en 2016, 14% étaient préemptives, c'est à dire réalisées avant que les patients ne soient traités par dialyse. La plupart des patients transplantés ont donc déjà été dialysé avant leur transplantation et en tirent un bénéfice en termes d'espérance de vie et de qualité de vie.

La transplantation rénale présente donc un intérêt pour l'espérance de vie, la qualité de vie, et l'économie de la santé. Mais une fois la transplantation rénale réalisée, de nombreuses complications peuvent survenir et compromettre la vie du transplant. C'est pourquoi plusieurs thérapies sont associées à cette transplantation.

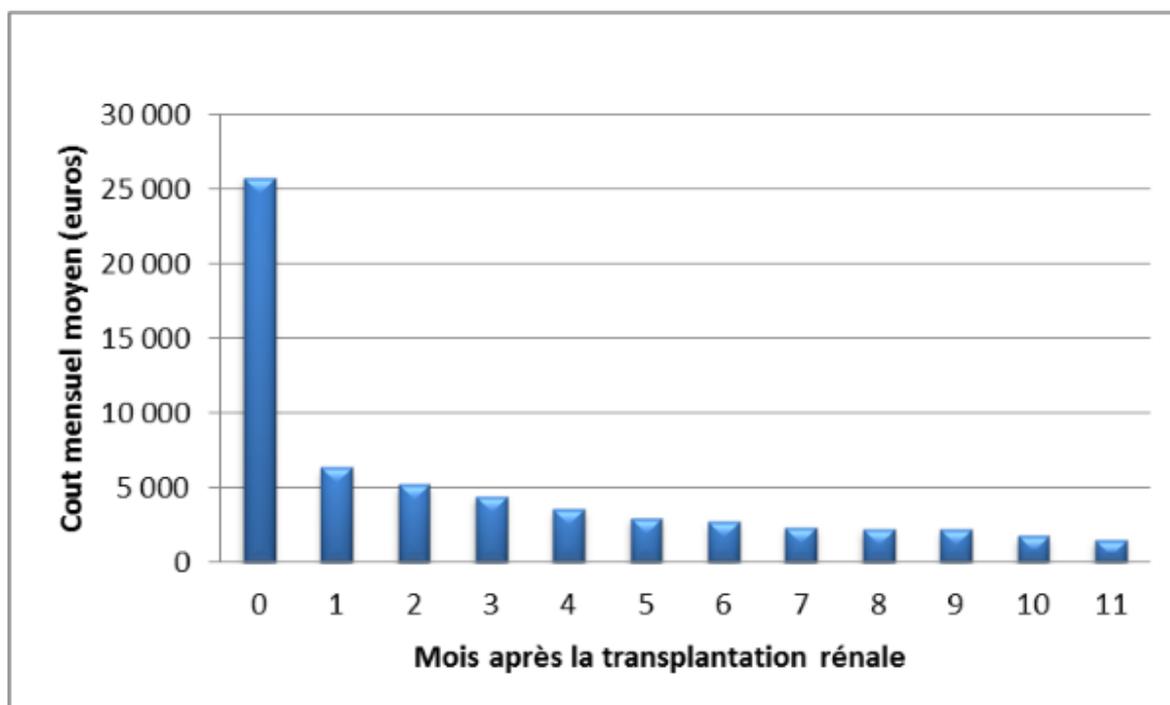


Figure 5. *Évolution du coût mensuel moyen de la transplantation rénale (14)*

### **3. Complications et prise en charge thérapeutique en transplantation rénale**

#### *a. Complications en transplantation rénale*

##### ○ **Le risque infectieux**

La cause de ce risque est double. Il est lié d'une part à l'immunosuppression du patient, notamment provoquée par ses traitements, et d'autre part, à l'exposition aux germes communautaires et nosocomiaux (interventions invasives, hospitalisations). Ces agents infectieux peuvent être d'origine bactérienne (mycobactéries, nocardia), virale (cytomégalovirus [CMV], virus de l'hépatite B et C [VHB et VHC]...), fongique ou parasitaire ((*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus*...(15)). La nature de ces infections et des microorganismes responsables varient au cours du temps après la transplantation (Figure 6). Afin de diminuer ce risque, des vaccinations sont obligatoires avant chaque transplantation rénale. Un traitement anti-infectieux prophylactique est mis en place après chaque transplantation rénale et comprend systématiquement une prophylaxie anti-pneumocystose de plusieurs mois par cotrimoxazole en 1<sup>ère</sup> intention. La mise en place d'autres prophylaxies dépend du profil infectieux du donneur et du receveur (CMV, VHB, tuberculose...) (16).

○ **Le risque carcinogène (17)**

Les patients transplantés, du fait de leur immunosuppression, ont un risque plus important de développer certains cancers. Cette incidence plus élevée concerne les cancers cutanés, principalement de type épithéliomas spinocellulaires sur les zones exposées au soleil, et les syndromes lymphoprolifératifs.

Afin de diminuer le risque de carcinome spinocellulaire, la prévention passe par une limitation de l'exposition solaire et un suivi dermatologique régulier. La prise en charge de ces deux cancers consiste à diminuer l'immunosuppression.

○ **Les principales comorbidités associées**

*L'hypertension artérielle*

Environ 85% des patients transplantés d'un rein sont concernés par cette pathologie (18). La physiopathologie est multifactorielle et implique notamment le rôle propre du rein avec le système rénine-angiotensine-aldostérone, la transmission d'une hypertension par le transplant (sténose de l'artère, néphropathie chronique du transplant), et enfin les traitements immunosuppresseurs (corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine).

Les traitements les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs calciques (17).

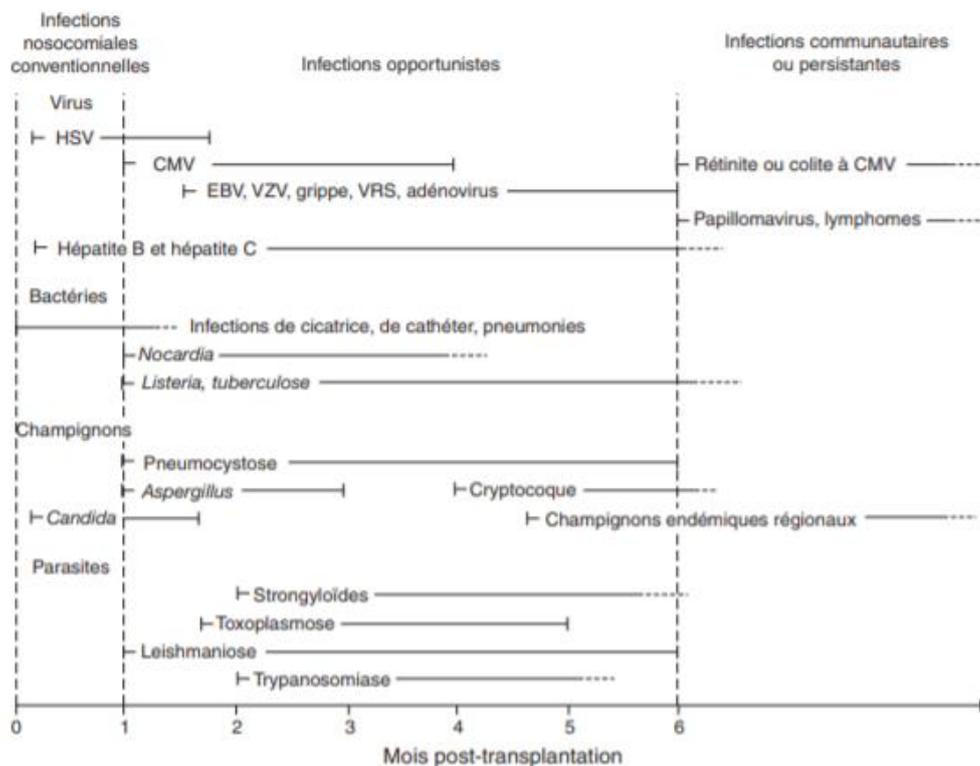


Figure 6. *Chronologie des infections post-transplantation d'après Fishman et Rubin (15,19)*

### L'athérosclérose

Les patients transplantés souffrent régulièrement de dyslipidémie par hypertriglycéridémie ou par hypercholestérolémie. La prévalence est d'environ 60 à 80% des patients. L'athérosclérose est la première cause de décès des patients transplantés. L'origine est essentiellement médicamenteuse, avec notamment les corticostéroïdes, les inhibiteurs de calcineurines, et les inhibiteurs de m-TOR.

L'hypertriglycéridémie est d'abord prise en charge par des mesures hygiéno-diététiques, puis par l'ézétimibe en cas d'échec. L'hypercholestérolémie est prise en charge par une statine associée à des mesures hygiéno-diététiques (17,20).

### Le diabète induit

Selon le délai post-transplantation, 20 à 30% des patients sont concernés, ce qui représente une incidence trois fois plus élevée que dans la population générale. Ce diabète est favorisé par des prédispositions génétiques, l'obésité, les transplants de donneurs décédés, les dyslipidémies, et les traitements comme les corticostéroïdes et anticalcineurines (tacrolimus surtout) (21). Le diabète post-transplantation constitue un facteur de risque cardiovasculaire et de rejet de greffe.

La prise en charge de ce diabète se fait par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et en cas de besoin, par l'instauration en première intention de metformine si la fonction rénale du patient le permet. L'insulinothérapie est fréquente pour le traitement de ce diabète, surtout dans les semaines suivant la transplantation. Enfin, les sulfamides et glinides, les incrétinomimétiques, les gliptines, et les analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) peuvent également être utilisés.

Tableau III. Synthèse de la prise en charge des principales complications du patient transplanté (17)

Type de complications	Objectifs thérapeutiques	Prise en charge thérapeutique
Rejet chronique	Prévenir le risque de rejet aigu et chronique en limitant les effets indésirables	Inhibiteur de calcineurine + inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (IMPDH) + corticoïdes
Infections	Prévenir le risque d'infection à <i>Pneumocystis carinii</i>	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®)
	Prévenir le risque d'infection à CMV	Valganciclovir (Rovalcyte®)
HTA	Maintenir une pression artérielle < 130/80 mmHg	1 <sup>re</sup> intention : inhibiteurs calciques +/- IEC ou ARA II +/- 2 <sup>e</sup> intention : bêtabloquants +/- diurétiques +/- antihypertenseurs centraux
Dyslipidémie	Maintenir les triglycérides < 1,5 g/L	Ezétimibe (Ezetrol®)
	Maintenir le LDL cholestérol < 1 g/L	Statine +/- ézétimibe (Ezetrol®)

### ○ Le rejet de greffe

La principale complication suite à une transplantation rénale est le rejet du transplant. Le rejet correspond à une réaction immunitaire du receveur contre le rein qui vient d'être transplanté, entraînant une destruction progressive du transplant. Ce mécanisme fait intervenir une activation des cellules immunitaires du receveur (lymphocytes T et B, monocytes) par les

antigènes du donneur (human leucocyte antigens (HLA)) présents dans le transplant. Il existe quatre types de rejets différents (15).

*Le rejet hyper aigu.*

Il survient dans les 24 heures après la transplantation rénale et est lié à la présence, dans le sérum du receveur, d'anticorps dirigés contre les molécules HLA du donneur. Ce rejet entraîne une thrombose et une nécrose des capillaires du transplant. Ce phénomène est évité en recherchant systématiquement avant la transplantation les anticorps anti-HLA et en réalisant un « cross-match » (test de cytotoxicité entre les lymphocytes d'un ganglion du donneur et le sérum du receveur).

*Le rejet aigu humoral.*

Il se produit généralement entre la première et troisième semaine suivant la transplantation. Il est médié par l'apparition d'anticorps anti-HLA la plupart du temps, mais aussi parfois par des anticorps non anti-HLA.

*Le rejet aigu cellulaire.*

Il a lieu en général durant les trois premiers mois post-transplantation et correspond au risque de rejet le plus fréquent avec 10 à 15% des patients transplantés concernés. Il est lié aux lymphocytes T CD4+, et dans un deuxième temps, à l'intervention des lymphocytes T CD8+. Le rejet aigu cellulaire est responsable d'un œdème interstitiel, d'une nécrose tubulaire, et de lésions glomérulaires et vasculaires.

*Le rejet chronique*

Cette dysfonction du transplant s'intègre dans la néphropathie chronique du transplant qui comprend des phénomènes immunologiques (épisodes de rejets aigus, rejets chroniques) et non immunologiques (lésions héritées du donneur, infections, toxicité des immunosuppresseurs, récurrence de la maladie initiale...). La néphropathie chronique du transplant est la principale cause de perte des transplants rénaux. Le rejet chronique entraîne une glomérulopathie et des lésions artérielles fibroprolifératives.

Afin de prévenir la survenue de ces rejets, une immunomodulation permise par les traitements immunosuppresseurs est nécessaire. Ces traitements ont une marge thérapeutique étroite, de nombreux effets indésirables, et un risque important d'interactions médicamenteuses chez des patients polymédiqués (Tableau III), ce qui nécessite une surveillance rapprochée.

*b. Les traitements immunosuppresseurs*

Comme vu précédemment, les traitements immunosuppresseurs vont permettre de prévenir le phénomène de rejet de greffe. La stratégie d'immunosuppression repose sur un traitement d'induction initial fort pour prévenir le rejet aigu, suivi d'un traitement d'entretien pour prévenir le rejet chronique.

### ○ **Le traitement d'induction**

Le traitement d'induction comprend des thérapies par voie intraveineuse administrées au moment de la transplantation rénale et dans les jours qui suivent. Il entraîne une lymphopénie profonde dont les effets peuvent durer plus d'un an. Son objectif est de prévenir le rejet aigu de greffe (22,23). Les principaux traitements utilisés sont :

#### *Les immunoglobulines anti-lymphocytaires polyclonales (Thymoglobuline®)*

Ce sont des immunoglobulines de lapin obtenues par immunisation avec des lymphocytes humains. Elles sont dirigées contre différents marqueurs des lymphocytes T, mais aussi les lymphocytes B et plaquettes, ce qui provoque une déplétion périphérique de ces derniers.

#### *Les anticorps monoclonaux anti-CD25*

Les deux anticorps disponibles sont le basiliximab (Simulect®) et le daclizumab (Zenapax®). Ils sont dirigés contre les récepteurs de l'IL-2, bloquant ainsi les voies de signalisation qui font intervenir l'IL-2.

### ○ **Le traitement d'entretien**

#### *Stratégie thérapeutique*

Le traitement d'entretien, ou de maintenance, va permettre de limiter la part immunologique de la néphropathie chronique du transplant. C'est un traitement que le patient devra suivre tout au long de la vie du transplant.

Le traitement de base est une triple association entre des corticostéroïdes, un anticalcineurine et un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (23). Actuellement, parmi les anticalcineurines, le tacrolimus est devenu plus utilisé que la ciclosporine en raison de son intérêt en terme de durée de survie de transplant et de diminution de rejet aigu (24). Parmi les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire, l'acide mycophénolique est plus utilisé que l'azathioprine pour les mêmes raisons (25). Quand c'est possible, le traitement par corticostéroïdes est arrêté le plus tôt possible afin d'améliorer la tolérance au traitement.

#### *Les anti-inflammatoires stéroïdiens (17,26)*

Ce sont les premiers traitements à avoir été utilisés pour leur potentiel d'immunomodulation. Les glucocorticoïdes diminuent l'expression des gènes codant pour les cytokines (IL-1, 2, 6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), entraînant une diminution de la prolifération et du potentiel cytotoxique des lymphocytes. Les molécules utilisées sont la prednisone et la prednisolone avec une posologie d'attaque de 1mg/kg/j.

Cependant, il existe de nombreux effets indésirables au long cours comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les troubles métaboliques (diabète), une susceptibilité accrue aux infections, l'ostéoporose, ou les troubles du comportement. Ces traitements sont donc arrêtés dès que possible ou diminués à la posologie de 5mg/j.

#### *Les anticalcineurines (17,26)*

Ces traitements vont bloquer la voie d'activation calcineurine-dépendante ce qui va empêcher la transcription et l'expression des cytokines nécessaires à la réponse immunitaire (IL-2,

INF $\gamma$ , et les récepteurs à l'IL-2). Les molécules disponibles sont la ciclosporine et le tacrolimus. La ciclosporine existe sous forme de capsules molles en 2 prises par jour (Neoral®) ou de solution injectable (Sandimmun®). Le tacrolimus existe sous formes orales à libération immédiate en deux prises par jour (Prograf®, Adoport®, Modigraf®), sous formes orales à libération prolongée en une prise par jour (Advagraf®, Envarsus®), et en solution injectable (Prograf®).

La ciclosporine peut être responsable notamment de néphrotoxicité, neurotoxicité (tremblements des extrémités, paresthésies), troubles métaboliques (diabète, hyperlipidémie), hypertension artérielle, hyperplasie gingivale, et hirsutisme. Le tacrolimus est lui aussi responsable de néphrotoxicité, d'hypertension artérielle, et de tremblements, mais également d'alopécie. La proportion de patients dyslipidémiques sous tacrolimus est plus faible que sous ciclosporine, mais la proportion de patients diabétiques est plus importante sous tacrolimus. Les effets indésirables de la ciclosporine et du tacrolimus sont dose-dépendants. De plus, ces traitements étant des substrats du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), ils sont sujets à des interactions médicamenteuses (Annexe 1 ; Annexe 2) mais également alimentaires (pamplemousse, millepertuis).

#### *Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaires (17,26)*

Cette famille comprend deux molécules : l'azathioprine et l'acide mycophénolique. L'azathioprine (Imurel®) est une prodrogue de la 6-mercaptopurine, antimétabolite qui va empêcher la prolifération des cellules participant à la détermination et l'amplification de la réponse immunitaire. L'acide mycophénolique est un IMPDH qui va entraîner une inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B. Il existe sous forme de prodrogue (Cellcept®) ou sous forme active (Myfortic®) avec une meilleure tolérance digestive.

L'azathioprine peut être responsable d'une toxicité médullaire (leucopénie, thrombopénie) et dans une moindre mesure, de troubles gastro-intestinaux. L'acide mycophénolique est principalement responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et de leucopénie.

#### *Les inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR) (17,26)*

La protéine mTOR joue un rôle important dans le mécanisme de prolifération lymphocytaire du rejet aigu. À plus long terme ils ont un effet bénéfique sur la néphropathie chronique du transplant et sur la prolifération tumorale. Cette famille comprend deux molécules : l'évérolimus et le sirolimus. En raison de résultats cliniques défavorables par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs (taux de mortalité, durée de vie du transplant) (27), ils sont réservés à des patients présentant un risque carcinogène ou un risque d'infection à CMV plus important (28).

Les effets indésirables fréquemment observés sont des troubles du métabolisme lipidique et des troubles hématologiques (leucopénie). Ils peuvent également entraîner un retard de cicatrisation, ce qui gêne leur utilisation dans les premières semaines suivant la transplantation.

### *Les inhibiteurs du signal de costimulation (29)*

Cette classe est représentée par le bélatacept (Nulojix®), une protéine de fusion soluble qui est constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA 4) lié au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine. Le bélatacept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, le bélatacept bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T. Malgré un bon profil de tolérance et des résultats cliniques encourageants, ce traitement reste peu utilisé en France pour des raisons économiques.

#### *c. Suivi thérapeutique et pharmacologique des immunosuppresseurs*

Pour les médicaments immunosuppresseurs, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique, l'effet thérapeutique et la toxicité. De plus, il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle dans la pharmacocinétique de ces traitements, et leur marge thérapeutique est étroite, notamment pour les anticalcineurines et les inhibiteurs de mTOR. Ainsi, il est recommandé d'effectuer un suivi thérapeutique et pharmacologique. Ce suivi permet de détecter rapidement un surdosage (risque de toxicité) ou un sous-dosage (risque d'inefficacité) du traitement. Ce risque est d'autant plus important que ces traitements peuvent subir une interaction avec certains aliments ou médicaments, et donc voir leurs concentrations plasmatiques modifiées. Dans les recommandations de la HAS de 2007 (20), ce suivi doit être réalisé à chaque consultation :

- une fois toutes les deux semaines du 4<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois post-transplantation,
- une fois par mois du 7<sup>ème</sup> au 12<sup>ème</sup> mois post-transplantation,
- tous les 1 à 4 mois après la première année post-transplantation.

Pour ces traitements, le suivi s'effectue par la mesure des concentrations résiduelles plasmatiques. Un suivi pharmacologique du mycophénolate peut être réalisé dans certains centres spécialisés mais il nécessite plusieurs prélèvements et le calcul de l'aire sous la courbe.

Le suivi thérapeutique et pharmacologique des immunosuppresseurs permet de s'assurer de l'usage optimal de ces traitements afin de diminuer le risque de toxicité et améliorer la survie du transplant.

## **4. Survie et facteurs de risque de perte du transplant**

### *a. Survie du transplant*

En France, la comparaison des courbes de survie des transplants montre une amélioration significative des résultats selon les cohortes : 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005 et 2006-2008. La durée médiane de survie des transplants rénaux est ainsi passée de 128,5 mois pour la cohorte 1986-1990 à un maximum de 179 mois pour 1996-2000 soit un allongement de près de 4 ans (Tableau IV). Cependant on constate depuis le début des années 2000, un infléchissement de cette courbe de survie. Elle peut s'expliquer notamment par

l'augmentation du nombre de transplantations chez le sujet âgé de plus de 60 ans, qui a été multiplié par 4 en 10 ans et les transplantations à partir de donneurs âgés (8). La courbe de survie à 5 ans et 10 ans en Europe était significativement plus élevée par rapport aux États-Unis entre 2005 et 2008, pour toutes les catégories d'âge de patients (30).

*b. Facteurs de risques de perte du transplant (31)*

Les évènements responsables de la perte du transplant peuvent être variés et sont habituellement classés en deux catégories : immunologiques ou non.

Les causes immunologiques de perte du transplant sont les rejets de greffe aigus et chroniques. Parmi les facteurs non-immunologiques, on retrouve les infections à polyomavirus (notamment à BK virus), les facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension, hyperlipidémie, diabète...), une rechute de la maladie rénale initiale, la toxicité des anti-calcineurines, des lésions d'ischémie-reperfusion, ou le type de donneur (32). Il est difficile de déterminer avec précision la cause de la perte du transplant car il s'agit d'un phénomène complexe avec des évènements souvent multiples.

Tableau IV. *Survie du transplant rénal selon la période de transplantation (1)*

Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
<b>1986-1990</b>	8671	93,3% [92,7% - 93,8%]	83,7% [82,8% - 84,4%]	68,2% [67,2% - 69,2%]	52,3% [51,2% - 53,3%]	38,2% [37,2% - 39,3%]	128,5 [124,4 - 132,8]
nombre de sujets à risque*		7859	7024	5678	4278	2905	
<b>1991-1995</b>	8819	94,2% [93,7% - 94,7%]	86,3% [85,5% - 87,0%]	74,5% [73,6% - 75,4%]	59,1% [58,1% - 60,2%]	44,0% [42,9% - 45,1%]	156,6 [151,2 - 161,0]
nombre de sujets à risque*		8252	7536	6454	4860	3369	
<b>1996-2000</b>	8971	96,0% [95,5% - 96,3%]	91,0% [90,4% - 91,6%]	80,5% [79,7% - 81,3%]	65,1% [64,1% - 66,0%]	49,9% [48,8% - 50,9%]	179,4 [175,0 - 183,6]
nombre de sujets à risque*		8603	8158	7152	5589	3827	
<b>2001-2005</b>	11396	96,2% [95,8% - 96,5%]	92,2% [91,7% - 92,6%]	80,6% [79,9% - 81,3%]	63,6% [62,7% - 64,5%]	NO	165,1 [161,3 - 168,4]
nombre de sujets à risque*		10952	10469	9017	6462	315	
<b>2006-2008</b>	8580	96,5% [96,0% - 96,8%]	92,6% [92,1% - 93,2%]	80,0% [79,1% - 80,9%]	59,6% [58,2% - 60,9%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		8271	7929	6672	624	0	
<b>2009-2011</b>	8695	96,0% [95,6% - 96,4%]	91,7% [91,1% - 92,3%]	79,4% [78,5% - 80,2%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		8339	7939	5257	0	0	
<b>2012-2015</b>	12836	95,9% [95,5% - 96,2%]	91,6% [91,1% - 92,1%]	NO	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		11884	9883	0	0	0	

□ : Intervalle de confiance

NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Données extraites de CRISTAL le 02/03/2017

Cependant, les biopsies de transplants permettent d'orienter sur l'étiologie de la perte du transplant. Les différents diagnostics histologiques de perte de transplant en fonction du délai post-transplantation sont présentés en Figure 7. Au-delà d'un an de transplantation, la cause principale de rejet de greffe est le rejet humoral.

### c. Rejet humoral et facteurs de risque

Le rejet humoral correspond à la reconnaissance d'un antigène du donneur (HLA le plus souvent) par les lymphocytes T du receveur, entraînant une activation des lymphocytes B. Ces lymphocytes B se différencient en plasmocytes et produisent des anticorps anti-HLA, appelés *Donor Specific Antibodies* (DSA). Ces anticorps peuvent être présents au moment de la transplantation ou se développer après la transplantation, on parle alors de DSA *de novo*. Lorsque les DSA se fixent sur leurs antigènes, ils entraînent l'activation de la cascade du complément, conduisant notamment à la formation d'un produit de dégradation, le C4d (Figure 8). Au niveau histologique, on retrouve une glomérulite et une capillarite péri-tubulaire (33,34). Classiquement, le diagnostic de rejet humoral repose sur un trépied diagnostique caractérisé par la présence de DSA, la présence de signes histologiques caractéristiques, et la mise en évidence *in situ* de l'activation du complément par la technique du C4d : c'est la classification de Banff (Annexe 3). Les DSA *de novo* apparaissent chez 13 à 27% des patients transplantés et sont détectés en moyenne au bout de 4.6 +/- 3 années de transplantation. La formation de ces DSA *de novo*, est influencée par différents facteurs de risques, parmi lesquels on peut notamment compter : les receveurs jeunes, les donneurs décédés, les « HLA mismatch », les traitements par inhibiteurs de mTOR, et la non-adhérence au traitement immunosuppresseur (31).

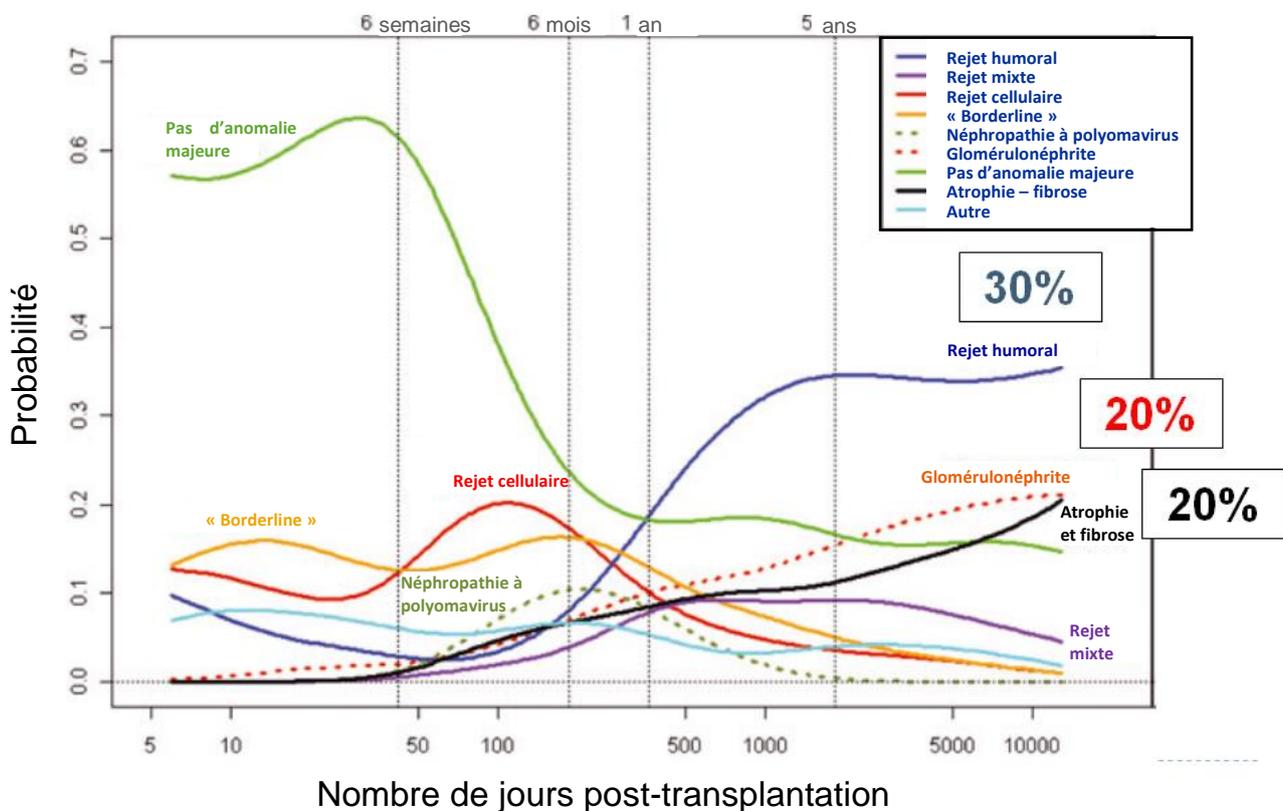


Figure 7. *Diagnostics histologiques de perte de greffe rénale entre 2004 et 2008 (31,35)*

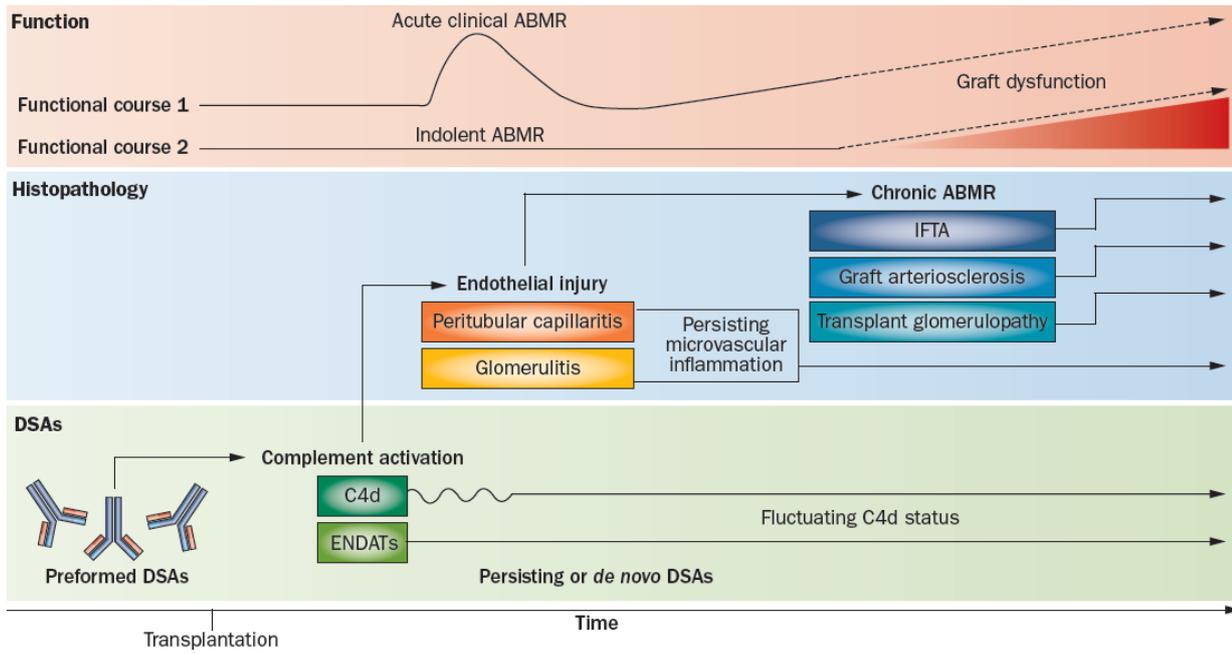


Figure 8. Mécanismes du rejet humoral (33)

## II. Adhérence en transplantation rénale

### 1. Adhérence ou observance (36)

Depuis les années 2000, le nombre de publications concernant les écarts par rapport aux traitements prescrits a considérablement augmenté ainsi que le nombre de termes différents pour les désigner (Figure 9).

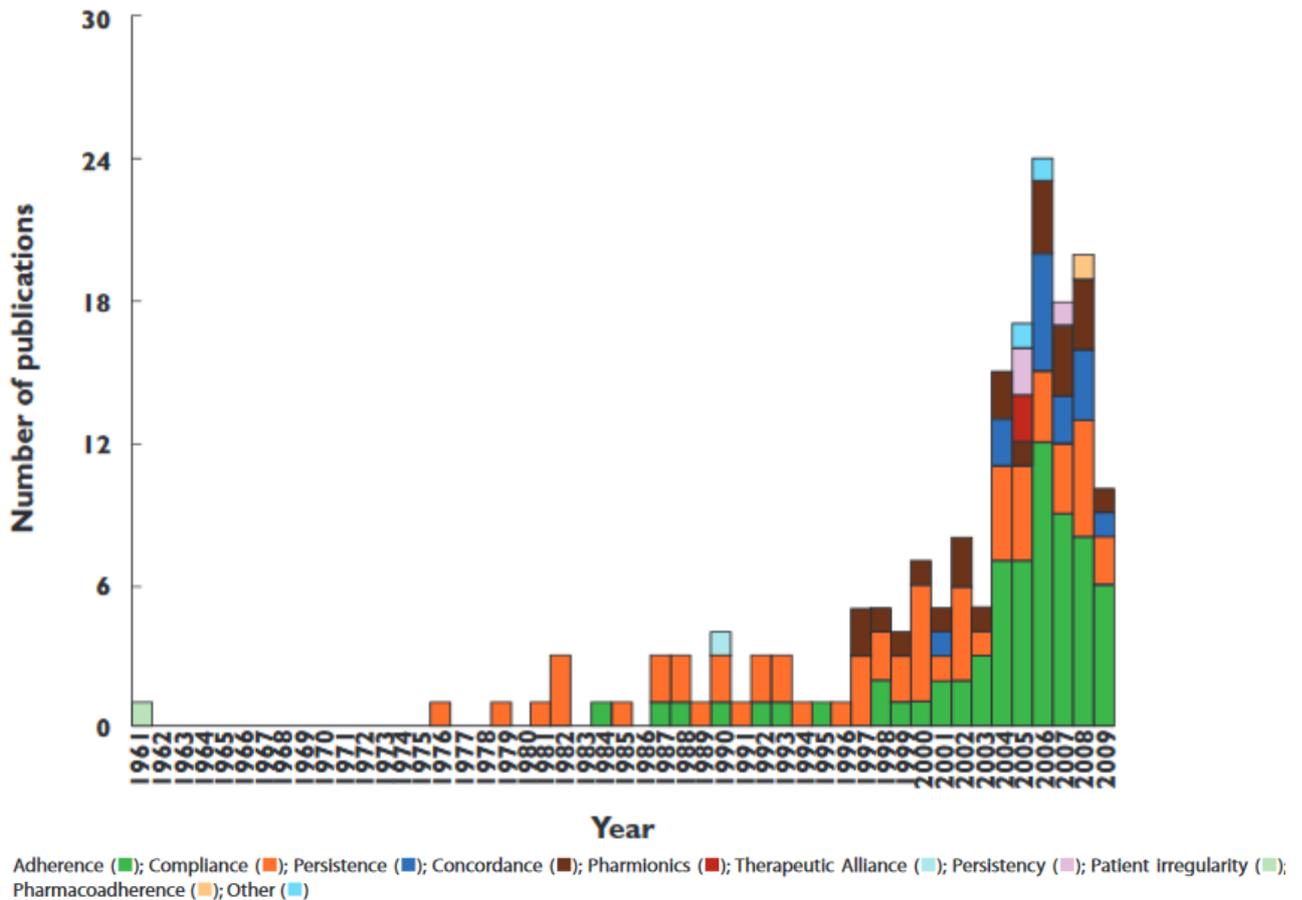


Figure 9. Évolution des termes pour désigner les écarts par rapport aux traitements prescrits (37)

Les termes retrouvés le plus fréquemment sont l'observance (« compliance » en anglais) et l'adhérence (ou adhésion thérapeutique). L'observance a été définie en 1979 par Haynes et al. par la façon dont le comportement d'une personne face à la prise de médicaments, au respect de consignes diététiques ou au changement de mode de vie, coïncide avec les consignes médicales qui lui ont été données (38). Dans la littérature française, on retrouve régulièrement le terme « compliance » qui est confondu avec « observance ». Ce terme possède une connotation négative impliquant une soumission du patient aux recommandations des professionnels de santé et lui enlevant tout rôle actif dans sa prise en charge. L'observance thérapeutique est un processus dynamique impliquant le patient et les

professionnels de santé. Il est évolutif au cours du temps, introduisant ainsi la notion de persistance, qui caractérise le comportement du patient au long cours. Le terme « *adherence* » en anglais qui peut être traduit par « adhésion » ou « adhérence » correspond à la dimension attitudinale de l'observance. Il suggère que le patient a une participation active dans sa prise en charge et recouvre divers comportements : accepter et maintenir un programme thérapeutique, respecter les rendez-vous de suivi, utiliser correctement les thérapeutiques prescrites, suivre de façon appropriée les modifications de changements de vie, et éviter les comportements contre-indiqués. L'adhérence comprend également la notion d'« empowerment » qui est la capacité d'un individu à prendre des décisions lorsqu'il se trouve confronté à une situation seul ou en interaction avec des personnes ressources. Parler d'adhérence, c'est donc prendre conscience que l'observance est soumise à des facteurs psychologiques et environnementaux changeants.

L'adhérence est donc le processus centré sur « sur les dimensions attitudinales et motivationnelles des comportements d'observance » et l'observance correspond « aux pratiques de soin effectives des patients ». Ces deux notions sont complémentaires et indissociables, mais c'est le terme d'adhérence qui est aujourd'hui préféré dans la littérature même si l'observance est la seule dimension qui soit mesurable dans la pratique de soin.

## **2. Méthodes de mesure actuelles de l'observance thérapeutique en transplantation rénale (39,40)**

La mesure de l'adhérence est essentielle pour le clinicien. Un traitement peut être jugé inefficace en raison d'une mauvaise appréciation de l'adhérence, ce qui peut conduire à des modifications de doses pouvant être néfastes pour le patient. Il existe de nombreuses méthodes de mesures de l'observance, qui peuvent évaluer simplement la prise des traitements ou bien évaluer la qualité de l'observance (décalage des prises de médicaments, raisons de l'inobservance).

### *a. Méthodes directes*

#### *Concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs*

En routine, il existe un suivi pharmacologique des concentrations plasmatiques en médicaments pour certains traitements immunosuppresseurs (anticalcineurines, inhibiteurs de mTOR). Ce suivi permet d'adapter les posologies pour chaque patient afin d'avoir une réponse thérapeutique optimale, mais il peut également être utilisé pour vérifier la prise effective des traitements. Deux méthodes d'analyse sont principalement utilisées pour identifier une mauvaise observance : des concentrations plasmatiques en médicaments inférieures aux cibles de concentrations thérapeutiques (41) ou un coefficient de variation des concentrations plasmatique important dans le temps (42). Cette concentration plasmatique ne reflète que les prises récentes de médicaments et peut être influencée par d'autres facteurs que la non-adhérence (interactions médicamenteuses ou alimentaires, pathologiques digestives, diminution volontaire de l'immunosuppression par le clinicien...).

### *L'observation directe des prises de médicament par le patient*

Cette méthode est la plus fiable mais très difficilement réalisable en pratique, et elle devient impraticable à partir du moment où le patient sort d'hospitalisation.

Ces méthodes ont un rôle limité car elles surestiment régulièrement la prise des médicaments et ne permettent pas d'identifier le type de non-observance, c'est pourquoi elles sont souvent associées à des méthodes de mesure indirectes.

### *b. Méthodes indirectes*

#### ○ **Méthodes subjectives**

##### *Questionnaires et échelles*

Dans une revue systématique, Nguyen et al. ont identifié 43 échelles différentes d'auto-évaluation de l'adhérence validées (43). Les auteurs les ont classées en 5 groupes en fonction des critères évalués :

- uniquement la prise de médicaments,
- la prise de médicaments et les obstacles à l'adhérence,
- seulement les obstacles à l'adhérence,
- les croyances associées à l'adhérence,
- les obstacles à l'adhérence et les croyances associées.

Ces questionnaires sont remplis par le patient ou, lors d'entretiens avec le patient, par des professionnels de santé. Cette mesure est une des plus utilisée en raison de son faible coût et de sa simplicité de mise en place. La sensibilité et la spécificité de ces mesures peuvent varier en cas de fausses informations données volontairement ou non par le patient, ou en fonction des compétences de la personne réalisant l'entretien, de la façon dont les questions sont posées, et de la conception du questionnaire. Cette méthode est une des plus fiables afin de déterminer si un patient est non-adhérent, mais reste très variable en fonction du questionnaire utilisé. Parmi les questionnaires les plus courants utilisables en transplantation rénale, on retrouve : le *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (44), le *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ) (45) (également appelé le *Morisky Scale* [MMAS-4]) et le *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale* (SEAMS) (46) (Annexes 4-6). Il existe d'autres questionnaires conçus plus spécifiquement pour les immunosuppresseurs comme le *Immunosuppressant Therapy Adherence Scale* (ITAS) (47) et le *Basel Assessment of Adherence Immunosuppression Scale* (BAASIS®) qui sembleraient être plus adaptés chez les patients transplantés (Annexes 7 et 8). Ce dernier a été considéré comme le plus optimal pour détecter la non-adhérence chez le patient transplanté rénal dans une revue systématique (48).

Cependant, ces questionnaires ne s'intéressant qu'aux immunosuppresseurs, ils sont inadaptés pour détecter la non-adhérence dans sa globalité. Ces questionnaires sont présentés en tableau V. Des questionnaires peuvent également être utilisés pour détecter les facteurs de risques de non-adhérence, comme les croyances, les comportements, ou la satisfaction des patients. On peut retrouver notamment le questionnaire TCP (théorie du comportement planifié), le questionnaire BMQ (*Belief on Medicine Questionnaire*), et le questionnaire SATMEDQ (*Satisfaction with Medication Questionnaire*). La dépression et l'anxiété peuvent être

détectées par l'observation clinique ou par des questionnaires comme le BDI (*Beck Depression Inventory*) et l'HAD (*Hospital Anxiety and Depression*) (49).

Tableau V. *Échelles et questionnaires de mesures de l'observance validés en transplantation rénale*

Questionnaires et échelles	Fonction(s)	Population cible	Avantages	Limites
<i>8-item Morisky Medication Adherence Scale</i> (MMAS-8) (40)	Observance et obstacles à l'adhérence	Validé pour toute population	Plus grande validité et fiabilité pour les pathologies chroniques par rapport au MAQ	Non spécifique aux traitements immunosuppresseurs
<i>Medication Adherence Questionnaire</i> (MAQ) (40)	Obstacles à l'adhérence	Validé pour toute population	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Rapide</li> <li>. Validé pour le plus grand nombre de pathologies</li> <li>. Validé chez les patients avec un faible niveau d'alphabétisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Relativement court</li> <li>. Convient principalement pour le dépistage initial</li> </ul>
<i>Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale</i> (SEAM) (40)	Obstacles à l'adhérence	Validé pour toute population avec une pathologie chronique	Très adapté pour les patients avec un faible niveau d'alphabétisation	Chronophage
<i>Immunosuppressant Therapy Adherence Scale</i> (ITAS) (47)	Observance et obstacles à l'adhérence	Patients traités par immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Rapide</li> <li>. Estimation simple de la fréquence des prises</li> </ul>	Peu adapté pour des patients avec un faible niveau d'alphabétisation
<i>Basel Assessment of Adherence Immunosuppression Scale</i> (BAASIS®) (48)	Obstacles à l'adhérence	Patients traités par immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Rapide et simple d'utilisation</li> <li>. Le plus optimal en transplantation rénale</li> </ul>	Limites habituelles des questionnaires (biais d'informations du patient)

### *Entretiens avec le patient*

Les entretiens permettent d'estimer l'adhérence et les connaissances du patient à propos de son traitement, en l'interrogeant directement. Les professionnels de santé peuvent alors identifier les causes d'une mauvaise adhérence et tenter d'y remédier par une discussion avec le patient. Cependant, les entretiens avec le médecin ont montré une sous-estimation de la non-adhérence du patient par rapport aux questionnaires (9% vs 37%) (50).

### *Carnet de suivi*

C'est un carnet confié au patient dans lequel il renseigne lui-même son observance en y annotant les écarts à la prescription. C'est le seul outil qui permet un suivi continu de l'observance du patient mais il peut surestimer jusqu'à environ 30% l'observance du patient (39).

## ○ **Méthodes objectives**

### *Systèmes de contrôle électroniques*

Il s'agit de dispositifs de surveillance de l'adhérence incorporés dans l'emballage d'un médicament. Le système le plus utilisé est le *Medication Events Monitoring System* (MEMS). Le principe de fonctionnement est qu'à chaque fois que le médicament est retiré du contenant, un microprocesseur intégré enregistre l'heure et la date, qui seront analysés de façon rétrospective afin d'évaluer l'observance du patient. C'est une mesure extrêmement précise qui permet d'évaluer si la non-adhérence est sporadique ou continue. Ces caractéristiques rendent les MEMS plus utiles que les autres méthodes de mesure de l'observance, c'est pourquoi il est souvent utilisé comme référentiel pour valider une méthode de mesure et est considéré comme le "gold standard" pour la mesure de l'adhérence. Mais ce dispositif est très coûteux et n'est donc pas adapté à une utilisation en routine. De plus, le dispositif peut être ouvert par erreur, sans prendre de médicament, ce qui entraîne une surestimation de l'adhérence. Enfin, la présence du MEMS rappelle au patient qu'il est sous surveillance entraînant parfois de l'anxiété et du stress.

### *Suivi des dispensations de médicaments*

Ces données permettent de quantifier l'observance du patient par diverses mesures. L'hypothèse de cette méthode est qu'une régularité des délivrances des médicaments, suppose une prise régulière des médicaments. Il existe plusieurs analyses différentes de ces données de dispensation permettant d'obtenir une appréciation de l'adhérence (51).

On peut retrouver notamment :

- le *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Acquisition* (CMA) : délai couvert par les ordonnances délivrées sur plusieurs intervalles étudiés, divisé par le nombre de jours total de la période étudiée,
- le *Continuous, Multiple Interval Measure of Medication Gaps* (CMG) : délai non-couvert par les ordonnances délivrées sur plusieurs intervalles, divisé par le nombre de jours de la période étudiée,
- le *Medication Possession Ratio* (MPR) : délai couvert par les ordonnances délivrées, divisé par le nombre de jours total de la période étudiée.

- le *Proportion of Days Covered* (PDC) : délai couvert par les ordonnances délivrées, divisé par le nombre de jours total de la période étudiée et multiplié par 100 pour obtenir un pourcentage. Le PDC permet de prendre en compte un surstock de médicament, et ne prend jamais une valeur supérieure à 100% contrairement au MPR.

L'analyse des dispensations permet de mesurer l'adhérence pour plusieurs médicaments différents et de l'étudier pour une large population. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle ne permet pas une approche qualitative, et ne permet donc pas de déterminer le type de non-adhérence (oubli, prise manquée volontairement, décalage de prise...). De plus, il faut un accès à une base de données informatique exhaustive pour tous les patients (assurance maladie, ordonnancier d'une officine) avec le risque que certaines délivrances n'y soient pas enregistrées, considérant ainsi le patient comme non-adhérent. Enfin, les dispensations régulières n'impliquent pas forcément une prise régulière du traitement même si cette corrélation entre les délivrances et l'efficacité du traitement a été montrée dans la littérature (52).

Un consensus de 2009 sur l'adhérence en transplantation rénale a souligné le fait que l'adhérence au traitement est un processus dynamique et que, indépendamment de la méthode utilisée, il est nécessaire de répéter les mesures. Il est également suggéré d'intégrer ces mesures en routine dans la prise en charge des patients transplantés (53).

Il n'existe pas de mesure idéale pour l'observance du traitement médicamenteux (Tableau VI). La sélection de deux (ou plusieurs) mesures d'observance médicamenteuse pourrait permettre de mesurer plus précisément les niveaux d'observance car un outil individuel ne peut détecter que les patients présentant un niveau d'observance faible à modéré. Différentes mesures peuvent également identifier différents composants de la non-adhérence. Les mesures subjectives sont plus utiles pour déterminer les croyances et les obstacles à l'observance alors que les mesures objectives fournissent des données plus précises sur le comportement d'observance. Il a été suggéré que l'utilisation concomitante d'un questionnaire, d'un dosage du médicament et de l'avis des cliniciens offrirait une meilleure sensibilité (72%) et spécificité (42%) par rapport aux MEMS (54).

Le développement de nouveaux outils de mesures plus sensibles, plus spécifiques, et plus simples d'utilisation est également essentiel afin d'améliorer la perception de l'adhérence. En France, il existe un Dossier Pharmaceutique (DP) contenant les délivrances de médicaments des patients et facilement accessible par les pharmaciens. Ce DP pourrait être utilisé pour évaluer l'adhérence par le suivi des dispensations de médicaments.

Tableau VI. Méthodes de mesure de l'observance en transplantation rénale (39)

Méthode	Avantage	Inconvénient
Dosage du/des médicaments	Vérification de l'utilisation récente	Limité à l'utilisation récente Variation de la cinétique intra- et inter-patients
Observation directe du patient	Vérification de l'utilisation	Impraticable en ambulatoire
Entretien	Facile à utiliser, peu coûteux	Influencé par la façon de poser les questions et l'habileté de l'intervieweur
Carnet	Seules données dont la source est le patient apportant des informations sur le rythme des prises	Risque de surestimation Le patient doit penser à remplir et ramener son carnet
Auto-questionnaire	Facile à utiliser, validé, peut permettre d'expliquer le comportement du patient	Pas de données quantitatives La précision dépend de l'outil
Registre de délivrance électronique	Non invasif, données à long terme, échantillon de grande taille	Connaissance de la base de données indispensable, pertinence des variables enregistrées
Pilulier électronique	Données précises sur le rythme des prises	Coûteux, abondance de données, intrusif

### 3. Le Dossier Pharmaceutique un nouvel outil de mesure de l'observance ?

Le Dossier Pharmaceutique est un dossier informatique déployé depuis 2008 en France et dont la mise en œuvre est assurée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

Le DP se décompose en plusieurs sous-dossiers (DP-Patient, DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels et DP-Suivi sanitaire) qui permettent de sécuriser la délivrance des médicaments au patient ainsi que la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique.

Le DP-Patient recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, des données sur son identification (nom, prénom, date de naissance...) ainsi que tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques). Ensuite ces données sont archivées pendant une durée de 32 mois puis détruites. Le DP est destiné à tous les patients bénéficiaires de l'assurance maladie, il est gratuit et ne peut être ouvert qu'après accord du patient. La création d'un DP ne peut être faite que par un pharmacien et en présence de la carte Vitale du patient. Elle sert ensuite de "clef" d'accès pour chaque consultations du DP. Le DP est consultable par les pharmaciens d'officines, mais aussi, depuis 2012, par les pharmaciens en établissements de santé et, depuis 2016, par les médecins en établissements de santé (toujours en attente du décret d'application). Seuls les pharmaciens peuvent créer et alimenter le DP. Les données sont cryptées et ne sont pas conservées sur la carte Vitale mais chez un hébergeur de données de santé.

Le patient peut refuser l'ouverture du DP. À partir de 3 refus, l'ouverture du DP devient impossible. Après ouverture du DP, le patient peut choisir de ne pas faire apparaître certains

traitements. Une mention signale alors à chaque consultation du DP que le traitement affiché n'est pas complet. Enfin, à tout moment, le patient peut choisir de supprimer son DP.

Le DP permettait à l'origine de limiter les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants qui pouvaient être détectés au moment de la délivrance. Depuis, il permet aussi d'améliorer la coordination entre professionnels de santé, le décloisonnement ville-hôpital, et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale. Le DP a montré son utilité dans différentes études. Dans l'étude DOPI-OFFI, il a permis aux pharmaciens d'officines de réaliser des interventions pharmaceutiques pour 17% des patients de passage, ce qui n'aurait pas pu être possible sans ces données, notamment sur des interactions médicamenteuses. En milieu hospitalier, le DP est également utilisé pour les rétrocessions hospitalières faites en pharmacie à usage intérieur (PUI), mais aussi pour l'activité de conciliation médicamenteuse faite dans les services de soins. Au centre hospitalier d'Agen, dans un service d'accueil des urgences, le DP était la seule source d'information sur les traitements médicamenteux pour 25% des patients (55). Enfin, au centre hospitalier de Lunéville, l'exhaustivité du DP était de 91,4% par rapport à la juste liste des médicaments parmi les DP consultables (56).

Au 1<sup>er</sup> juillet 2018, 37 163 111 DP étaient actifs et 99,9% des pharmacies étaient connectées au DP, soit 21 761 officines. Il représente donc une vaste source d'informations. Le DP contient les informations sur le patient (nom, prénom, date de naissance), ses traitements (noms des médicaments et numéro CIP associé), et ses délivrances (dates de délivrances, quantités délivrées) (Annexe 9). Le DP est un outil simple d'utilisation et qui permet d'avoir accès à ces informations rapidement (consultation des données en quelques secondes).

En service de transplantation rénale au CHU de Bordeaux, nous avons donc réfléchi à utiliser le DP en tant qu'outil de mesure de l'observance médicamenteuse. Cet outil serait utilisé afin d'effectuer un suivi des dispensations de médicaments. Du fait de sa facilité d'utilisation, il pourrait être utilisé en routine afin d'identifier rapidement si les délivrances des médicaments sont régulières sur les quatre derniers mois et permettre ainsi de cibler les patients non-adhérents. L'évaluation de cet outil a été réalisée dans une étude réalisée au CHU de Bordeaux que nous présenterons dans la deuxième partie de cette thèse.

#### **4. Mécanismes et profils de non-adhérence en transplantation rénale**

Dans son étude de 2004, Chapman JR définit la notion de syndrome de non-adhérence aux traitements immunosuppresseurs chez les patients transplantés en introduisant 3 notions essentielles (57) :

- le non-respect de la prescription,
- le fait que ce comportement soit caché au prescripteur,
- et ayant des conséquences néfastes pour l'histologie ou le fonctionnement du transplant.

### a. Mécanismes de la non-adhérence

Le processus d'adhérence thérapeutique peut se décomposer en 3 étapes (Figure 10) (35). Il commence par l'initiation du traitement, lorsque le patient prend la première dose d'un médicament. Ensuite, il se poursuit avec la prise des traitements selon le schéma posologique prescrit (*implementation* en anglais), de l'initiation jusqu'à la dernière dose prise. L'arrêt de la prise du traitement par le patient (*discontinuation*) marque la fin de la thérapie. La persistance est la durée entre l'initiation du traitement et la dernière dose prise par le patient. La non-adhérence thérapeutique peut donc se produire selon 3 modalités :

- initiation tardive ou pas d'initiation du traitement,
- non-respect du schéma posologique prescrit,
- arrêt prématuré du traitement.

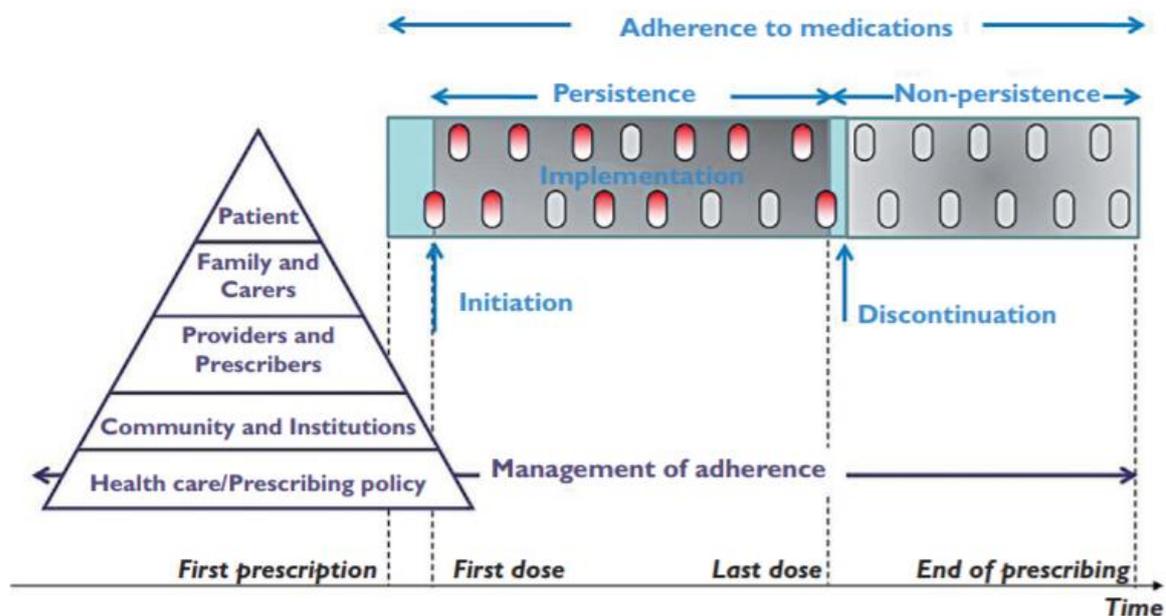


Figure 10. *Illustration des 3 étapes du mécanisme de non-adhérence (initiation, « implementation » et « discontinuation ») et de leur prise en charge (37)*

### b. Les comportements de non-adhérence

En transplantation rénale, il existe 3 types de comportements de non-adhérence (58,59). Les patients non-adhérents accidentels oublient tout simplement de prendre leurs médicaments, même s'ils croient fermement qu'ils doivent suivre strictement leur schéma thérapeutique. Ces patients sont souvent plus âgés. Ce phénomène peut être lié à un défaut d'organisation, à des troubles de la mémoire ou au fait que la prise des traitements ne soit pas une priorité. Les schémas posologiques en transplantation rénale sont parfois complexes, c'est pourquoi la non-adhérence non-intentionnelle (oubli, décalage de prise) a été identifiée comme la raison la plus fréquente de non-adhérence au traitement et représente 47% des

patients non-adhérents (59,60). Malgré tout, ce résultat peut être influencé par les méthodes de mesure (souvent par questionnaire) et les patients non-adhérents accidentels peuvent représenter jusqu'à 100% des patients non-adhérents (41).

Les patients non-adhérents invulnérables (28%) ne sont pas convaincus de la nécessité d'une stricte observance du traitement immunosuppresseur et pensent que leur comportement n'aura aucune conséquence. Leurs croyances sont renforcées par le fait qu'aucun effet n'est observé lors d'une prise manquée du traitement. Les patients sont alors convaincus qu'ils n'auront aucun phénomène de rejet. Ce sont des patients plus jeunes (moyenne d'âge d'environ 40 ans), avec un niveau d'étude moins élevé. Et 40% d'entre eux Et 40% d'entre eux sont porteurs de transplants issus de donneurs vivants.

Enfin, les patients non-adhérents intentionnels (25%) ont conscience de l'intérêt des traitements immunosuppresseurs mais décident de ne pas suivre le schéma posologique prescrit. Ce sont des patients avec un niveau d'étude plus élevé et des métiers intellectuels, et qui ont l'habitude d'être décisionnaires. Ils ont souvent un âge de transplantation plus avancé et ont eu pour la plupart des complications infectieuses. On peut donc expliquer leur comportement par différentes hypothèses comme un assouplissement de la vigilance après plusieurs années de transplantation, ou une non-adhérence liée à l'apparition de nombreux effets indésirables.

Malgré cette classification, certains patients peuvent suivre plusieurs de ces comportements soulignant ainsi la complexité de la non-adhérence (Figure 11).

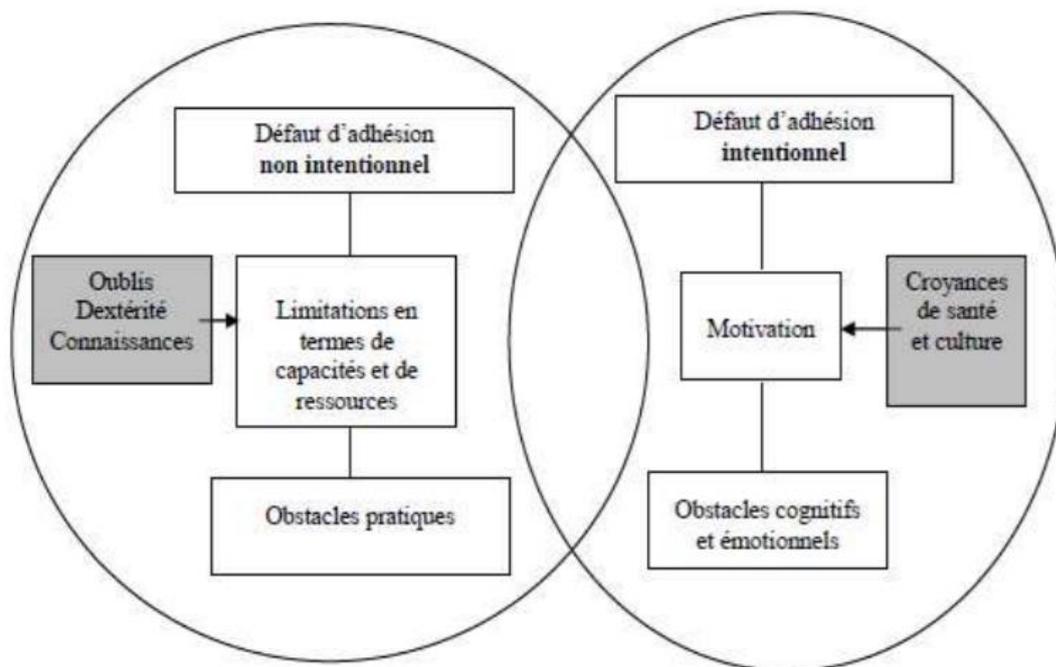


Figure 11. *Les 2 comportements de non-adhérence thérapeutique : intentionnelle et non-intentionnelle (61)*

### *c. Seuils de non-adhérence*

La mesure de la non-adhérence est définie par le nombre d'écarts à la prescription (oubli de prise, prise manquée volontairement, décalage de prise dans le temps, diminution de la dose, ou plus rarement prise supplémentaire) survenus sur une période donnée et divisé par le nombre total de prises de médicaments prescrites sur cette période. Ces écarts à la prescription sont généralement étudiés séparément afin de mieux comprendre le mécanisme de non-adhérence.

La non-adhérence peut être totale (le patient ne prend plus du tout ses traitements) mais c'est très rare en transplantation où l'on observe habituellement une non-adhérence partielle beaucoup plus insidieuse. Le seuil de définition de la non-adhérence correspond à la valeur d'adhérence en dessous de laquelle le patient est considéré comme non-adhérent. Idéalement, ce seuil est défini par le niveau d'adhérence responsable de conséquences cliniques comme le rejet ou la perte du transplant. Ce seuil est très variable en fonction des études. Dans certaines pathologies cardiovasculaires, on considère souvent qu'un patient avec une adhérence inférieure à 80% est non-adhérent. Bien que ce seuil soit communément accepté en transplantation rénale, il s'agit d'un choix arbitraire (62). Des conséquences cliniques (rejet, perte de transplant) ont été observées pour une adhérence au traitement immunosuppresseur inférieure à 95% (63), 97% (64) ou à 98% (65) en la mesurant à l'aide de MEMS et pour des MPR <80% (66,67) ou à 95% (68)

Dans une revue systématique de 2004, Butler et al. ont retrouvé la non-adhérence définie par (5) :

- une dose modifiée ou non prise au moins une fois par mois, pour 6 études, (soit un seuil à 97%)
- une dose non prise au moins une fois depuis le début du traitement, pour 4 études,
- 10% des doses non prises par mois, pour 2 études (soit un seuil à 90%).

Certaines études ont également classées les patients en plusieurs niveaux d'adhérence (adhérent, non-adhérent modéré, et non-adhérent important) en fonction du nombre de prises ratées (69) ou en fixant les seuils d'adhérence par la médiane et le 75<sup> me</sup> percentile de la cohorte (68). Concernant le décalage des prises, il est en général considéré comme une non-adhérence au-delà de 2   2,5h d'écart avec la prescription (70,71)

Cette absence de standard concernant la définition du seuil de non-adhérence rend sa détection difficile.   cela s'ajoute sa caractérisation multiple (Tableau VII) qui rend son analyse complexe et des résultats très variables dans la littérature.

Tableau VII. Différentes classifications possibles de la non-adhérence après transplantation rénale : par chronologie, fréquence, comportement, certitude diagnostique, ou type d'écart à la prescription (57)

Chronologie	Fréquence	Comportement	Certitude diagnostique	Écart à la prescription
À l'initiation Tardive Continue	Occasionnelle Intermittente Persistante Complète	Accidentel Invulnérable Intentionnel	Défini Probable Possible Improbable	Oubli de prise Prise manquée volontairement Décalage de prise Diminution de la dose Prise supplémentaire

## 5. État des lieux de l'adhérence en transplantation rénale

On peut penser intuitivement qu'après une transplantation, les patients receveurs d'un nouvel organe seront observants au traitement prescrit afin d'augmenter les chances de survie de leur transplant. Bien que certains patients montrent une bonne adhérence au long cours, la non-adhérence est assez courante.

Une méta-analyse de 2007 sur 181 études publiées entre 1981 et 2005 sur la non-adhérence post-transplantation a montré une prévalence de 22.6% (19,6 -25,6) tous organes confondus. Cette étude a mis en évidence une différence significative entre la prévalence de la non-adhérence aux États-Unis (33.4%) et dans le reste du monde (13.5%), mais aussi suivant la méthode de mesure (6.5% pour la mesure par le recueil médical vs 39.2% pour la mesure par questionnaires). Enfin, cette non-adhérence est encore plus marquée en transplantation rénale par rapport aux autres transplantations d'organes (34.1%) (72).

En 2004, une revue systématique de Butler et al. a montré que sur 14 études transversales réalisées de 1988 à 2000, la prévalence de la non-adhérence en transplantation rénale variait entre 17% et 26% par an (5). Ces études différaient notamment sur le seuil de non-adhérence fixé qui variait de "au moins une prise ratée" à "10% des prises mensuelles ratées". Les deux études avec une mesure de l'adhérence par MEMS ont rapporté une prévalence de non-adhérence de 3,8% et 2,8%. Il faut noter que pour une de ces deux études, 36% des patients ont manqué au moins 4 prises consécutives de traitement.

Dans une revue systématique de 2005, Denhaerynck et al. (73) ont montré que sur 17 études réalisées entre 1995 et 2001, la non-adhérence en transplantation rénale variait de 2 à 67% en fonction de la définition exacte de l'adhérence utilisée, de la méthode de mesure, et de la population concernée. Sur les 10 études dont l'adhérence était obtenue par questionnaire, la moyenne pondérée de la non-adhérence était de 27,7%. Et sur les 2 études réalisées avec des MEMS, les prévalences retrouvées de non-adhérence étaient de 20% et 26%, en définissant la non-adhérence par un seuil d'au moins 10% des doses de médicaments ratées. Dans cette revue, 5 études étaient déjà incluses dans la revue de 2004 de Butler et al.

Des études européennes plus récentes ont montré une prévalence de la non-adhérence en transplantation rénale de 33% à 54% en faisant intervenir le questionnaire BAASIS®, associé ou non à une autre méthode de mesure. Cette prévalence passait de 54% à 16% dans l'étude de

Lennerling et al. en intégrant ou non le décalage des prises (50,74,75).

De Geest et al. ont montré une évolution de la prévalence de la non-adhérence en transplantation en fonction du délai post-transplantation sur une population suisse (Figure 12) (76). On constate que le taux de non-adhérence atteint un niveau minimal six mois après la transplantation puis augmente progressivement.

Ces résultats sont soutenus par une étude française réalisée sur 8 centres transplantateurs de 2006 à 2009, qui a montré une prévalence de non-adhérence de 17,3%, 24,1%, 30,7% et 34,6% respectivement à trois mois, six mois, un an, et deux ans post-transplantation (77). À deux ans post-transplantation, cette non-adhérence était pour moitié liée aux décalages de prises. Ces résultats obtenus avec une mesure par le questionnaire de Morisky, confirment l'augmentation de la non-adhérence avec le délai post-transplantation.

Ces prévalences confirment la difficulté de déterminer avec précision l'étendue de la non-adhérence dans la population des patients transplantés rénaux. La variabilité de ces résultats peut s'expliquer par les méthodes de mesure utilisées, les seuils de non-adhérence fixés, ou par le type de non-adhérence analysé. On constate aussi qu'en fonction de la population étudiée (localisation géographique, délai depuis la transplantation), il existe une variabilité de cette prévalence. Il semblerait néanmoins que 20 à 25% des patients soient touchés par la non-adhérence après un an post-transplantation. L'étude de ce phénomène est essentielle en raison de ses conséquences cliniques et économiques défavorables.

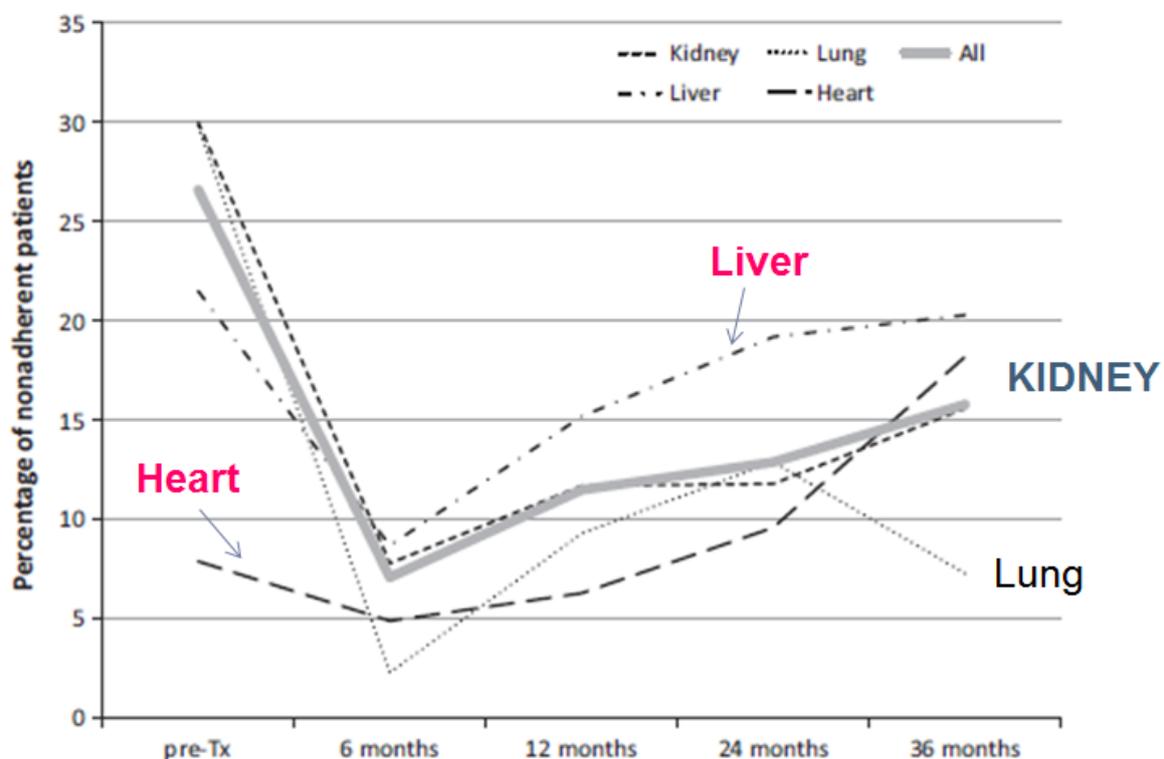


Figure 12. *Augmentation progressive de la non-adhérence thérapeutique entre 6 mois et 3 ans post-transplantation (76)*

Tableau VIII. Revue bibliographique de la mesure de l'adhérence en transplantation rénale

	Population / étude	Méthode de mesure	Seuil de non-adhérence	Prévalence de non-adhérence
Butler et al. 2004 (5)	<p>Revue systématique de 1980 à 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 études transversales</li> <li>- 11 études de cohortes</li> <li>- 12 études de cas</li> </ul> <p>- Transplantations de 1969 à 1999</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 études incluant des patients en 1<sup>ère</sup> année de transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MEMS : n=2</li> <li>- Questionnaires : n=4</li> <li>- Interview : n=2</li> <li>- Comptage : n=1</li> <li>- Suivi des délivrances : n=1</li> <li>- Dosage plasmatique : n=1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une prise ratée : n=4</li> <li>- 3% de prises ratées: n=6</li> <li>- 10% de prises ratées : n=2</li> <li>- 20% de prises ratées : n=1</li> <li>- Décalage de prise : n = 2</li> <li>- Définition non-standard : n=9 (“a definite history”, “graft loss thought to be due”...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Études transversales : 22,3% [17,7%-25,9%]</li> <li>- Études de cohorte : 15% [4,7%-19,5%]</li> <li>- Mesures par MEMS : 3,8% et 2,8%</li> </ul>
Denhaerynck et al. 2005 (73)	<p>Revue systématique de 1988 à 2004 :</p> <p>n= 34 études</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 études d'Amérique du Nord</li> <li>- 3 études européennes</li> <li>- 1 étude iranienne</li> </ul> <p>- 5 études communes avec la revue systématique de Butler et al (5).</p>	<p><b>Prévalence de 2 à 67%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Questionnaires (n=10) : moyenne pondérée = 27.7% (seuils : 1 prise manquée, 2 prises manquées ou décalées, 3% et 5% de prises ratées, prise différente de la prescription)</li> <li>- Revue du dossier médical (n=1) : 2%</li> <li>- Dossier médical + famille (n=2) : 15% et 18%</li> <li>- Ciclosporinémie sous le seuil thérapeutique + consultations manquées + sortie d'hospitalisation contre-avis (n=1) : 10% (seuil : <math>\geq 3</math> successifs)</li> <li>- Suivi des délivrances (n=1) : 66,7% (seuil : PMR &lt;80%)</li> <li>- Dosage plasmatique (n=1) : 16.8% (&lt; 5ng/mL ou 50ng/mL, 3 fois successives)</li> <li>- MEMS (n=2): 26% et 20% (seuil : 10% de prises ratées)</li> </ul>		

Lennerling et al. 2012 (74)	Étude transversale prospective suisse n = 250 - Patients adultes, transplantés entre 2005 et 2009	Questionnaire BAASIS®	Au moins une réponse positive	- 48% de décalage de prise > 2h - 16% ont raté une prise - 1 patient a réduit ses doses
Pabst et al. 2015 (50)	Étude transversale allemande n=238 - Plus de 12 mois de transplantation - Âge de transplantation médian = 86,1 mois	Estimation par le médecin	Échelle de 1 à 5 : NA si < 4	9%
		Questionnaire BAASIS®	Au moins une réponse positive	37.4%
De Geest et al. (76)	Étude nationale prospective (6 centres suisses) n=924 (transplantés rénaux) - Patients adultes - Suivi 3 ans	Questionnaire BAASIS®		- PréTR: NA= 29% / DH = 4,1% - 6 mois post-TR : NA = 8,5% / DH = 1,4% - 1 an post-TR : NA = 12.5% / DH = 1,9% - 2 ans post-TR : NA= 12.8% / DH = 1,9% - 3 ans post-TR : NA = 17.3% / DH = 0,9% NA augmente mais DH relativement stable
Couzi et al. 2013 (77)	Étude multicentrique prospective française (8) n = 312 - Patients adultes - Suivi de 2 ans	Questionnaire de Morisky	Au moins une réponse positive	- 3 mois post-TR : NA = 17,3% (oubli = 6,7% / décalage = 12%) - 6 mois post-TR : NA = 24,1% (oubli = 10,9% / décalage = 15,7%) - 1 an post-TR : NA = 30,7% (oubli = 14,4% / décalage = 20%) - 2 ans post-TR : NA= 34,6% (oubli = 19,8% / décalage = 20,6%) Augmentation de la non-adhérence avec le délai post-transplantation.

CV : coefficient de variation ; DH : *drug holidays* ; MEMS : *Medication Events Monitoring System* ; NA : non-adhérence ; PMR : *prescription medication refill* ; TR : transplantation rénale

### III. Non-adhérence : conséquences et rôle du pharmacien clinicien

#### 1. Conséquences de la non-adhérence

La non-adhérence médicamenteuse en transplantation rénale peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement et favoriser des conséquences cliniques néfastes. Même si la non-adhérence peut concerner tous les traitements suivis par le patient transplantés, c'est généralement l'adhérence au traitement immunosuppresseur qui est évaluée en raison de son impact clinique plus important.

##### a. Augmentation du risque de perte du transplant

###### *DSA de novo*

De multiples causes peuvent être à l'origine de la perte du transplant et la relation avec la non-adhérence est complexe.

Sellar s et al. ont montré sur une étude prospective de 315 patients suivis sur 31,4 mois que les patients non-adhérents avaient un risque plus important de développer des DSA *de novo* (35). L'adhérence était déterminée rétrospectivement par analyse du recueil médical.

L'étude de Wiebe et al. sur une population canadienne de 315 patients avec un suivi sur 6.2 années, a confirmé ce lien entre la non-adhérence et la formation de DSA *de novo* (Figure 13). L'adhérence était déterminée de la même façon et /ou par des concentrations d'immunosuppresseurs inférieures à la limite détectable. Une minorité de patients ayant manqué à plusieurs reprises des consultations ou des prises de sang étaient également considérés comme non-adhérents (78).

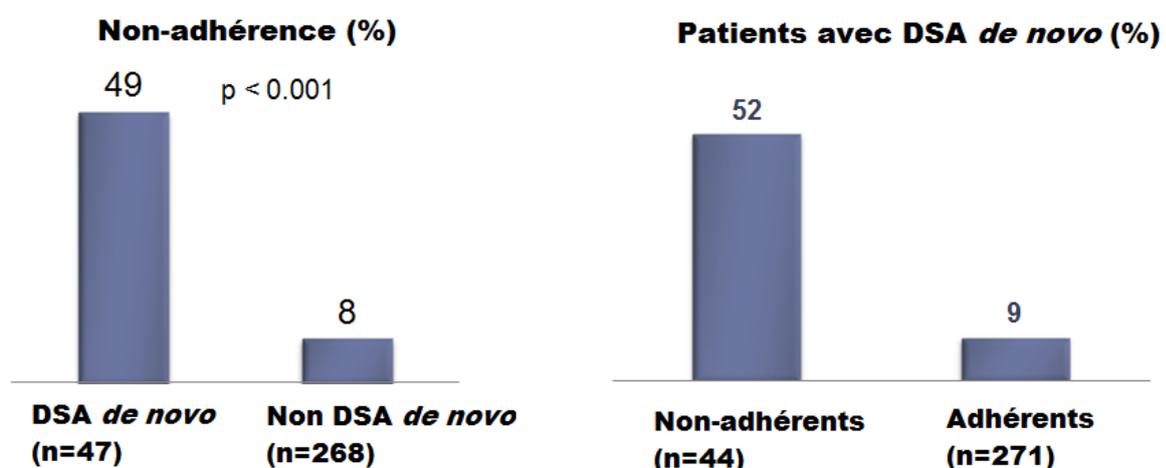


Figure 13. Association entre non-adhérence et DSA de novo (31) (78)

Wiebe et al. ont étendu leur étude en 2015 afin d'augmenter la taille de la cohorte et la durée de suivi des patients de 3.5 ans (79). Elle a confirmé que les DSA *de novo* étaient plus fréquents chez les patients non-adhérents (figure 14).

Enfin, une étude de cohorte plus récente sur 414 patients entre 2008 et 2015, a montré les mêmes résultats avec une non-adhérence plus importante chez les patients avec des DSA par rapport aux patients sans DSA (63% vs 12%) (80). La non-adhérence était mesurée par la combinaison de plusieurs facteurs (renseignements dans le dossier médical du patient et/ou concentrations plasmatiques non détectables des anticalcineurines et/ou plusieurs consultations manquées). La prévalence de la non-adhérence était de 41%.

Il semblerait donc que la non-adhérence favorise la formation de DSA *de novo* qui peuvent conduire à l'activation de mécanismes immunologiques responsables de complications. Les études de Sellarès et al., Wiebe et al. et Malheiro et al. ont d'ailleurs également identifiées les DSA *de novo* ainsi que la non-adhérence comme des facteurs de risque de perte du transplant (35,79,80).

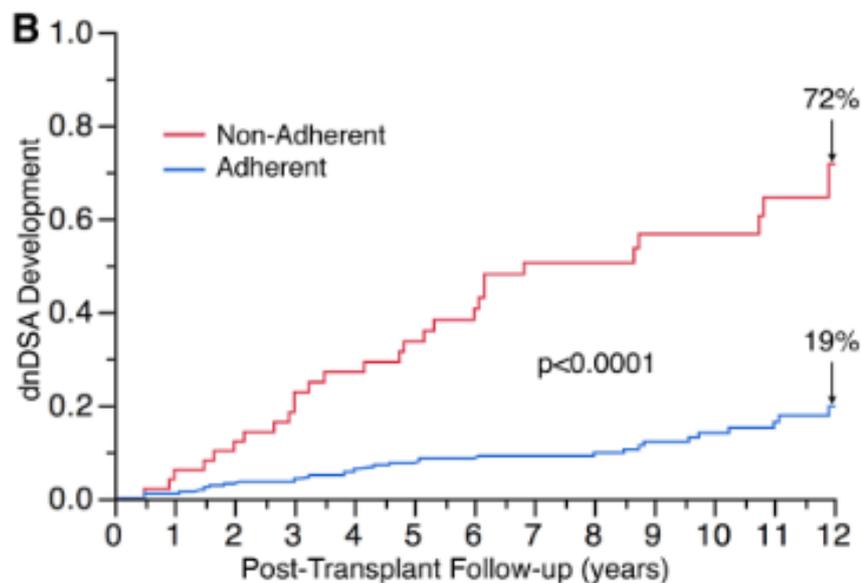


Figure 14. Développement de DSA *de novo* plus important chez les patients non-adhérents par rapport aux patients adhérents (79)

### Rejet de greffe

Vlaminck et al. ont montré que sur une population belge de 146 patients suivis pendant 5ans, les patients non-adhérents avaient un risque 3,2 fois plus important de rejet aigu retardé au-delà d'un an après la transplantation (Figure 15) (81). La non-adhérence était évaluée lors d'un entretien avec le patient par questionnaires puis discutée en fonction des facteurs de risque de chaque patient. Cette étude a également montré une augmentation plus importante de la créatininémie au cours du temps chez les patients non-adhérents.

Dans une revue systématique de 2005 de Denhaerynck et al. sur 18 études réalisées entre 1995 et 2001, la non-adhérence a été estimée responsable de 16,3% des pertes de transplants et 19,9% des rejets aigus retardés (73).

Nevins et al. en 2009 ont montré que sur 137 patients transplantés d'un rein entre 1993 et 1995 et suivis jusqu'en 2006, les patients non-adhérents ont présenté un taux plus important de rejet aigu, de rejet chronique, de perte du transplant et de décès par rapport aux patient adhérents ou peu adhérents (63). L'adhérence était mesurée par MEMS (seuil de non-adhérence : <95%)

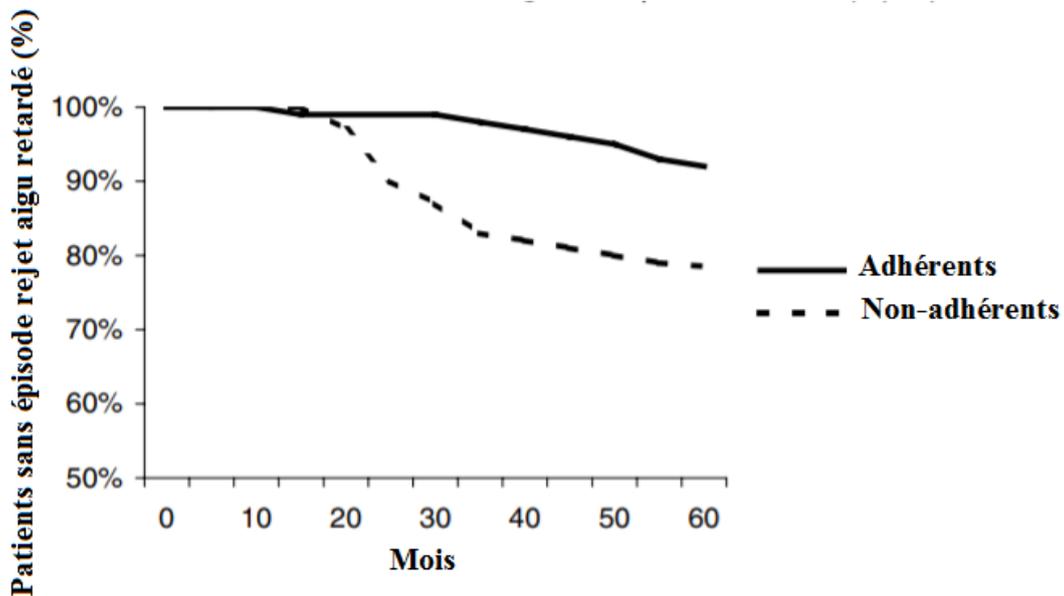


Figure 15. Diminution de la période sans rejet aigu retardé chez les patients non-adhérents à leur traitement (81)

Ces mêmes auteurs ont confirmé leurs résultats dans une étude de 2014 sur 195 patients transplantés rénaux suivis sur 7,9ans (82). Le taux de rejet aigu et de perte de transplant était plus important chez les patients non-adhérents (Figure 16). La même méthode de mesure de l'adhérence était utilisée avec une non-adhérence définie par une diminution des prises d'au moins 7% entre le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois post-transplantation.

En 2015, Wiebe et al. ont montré que, sur 195 patients transplantés d'un rein avec un suivi médian de 7,5 ans, la non-adhérence et la quantité de "mismatch" pour les épitopes HLA avaient un effet synergique pour augmenter le risque de rejet et de perte de transplant (Figure 17). La mesure de l'adhérence était réalisée par MEMS (seuil de non-adhérence : <95% ou diminution des prises  $\geq 7\%$  entre le 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> mois post-transplantation).

Le mécanisme en cause dans ces phénomènes de rejet est le rejet humoral.

Ce rejet peut être classé en deux phénotypes. Le premier survient de façon précoce après la transplantation chez les patients immunisés contre le donneur au moment de la transplantation. Le deuxième survient plus tardivement après la transplantation et est majoritairement lié à la non-adhérence ou à une immunosuppression insuffisante (83).

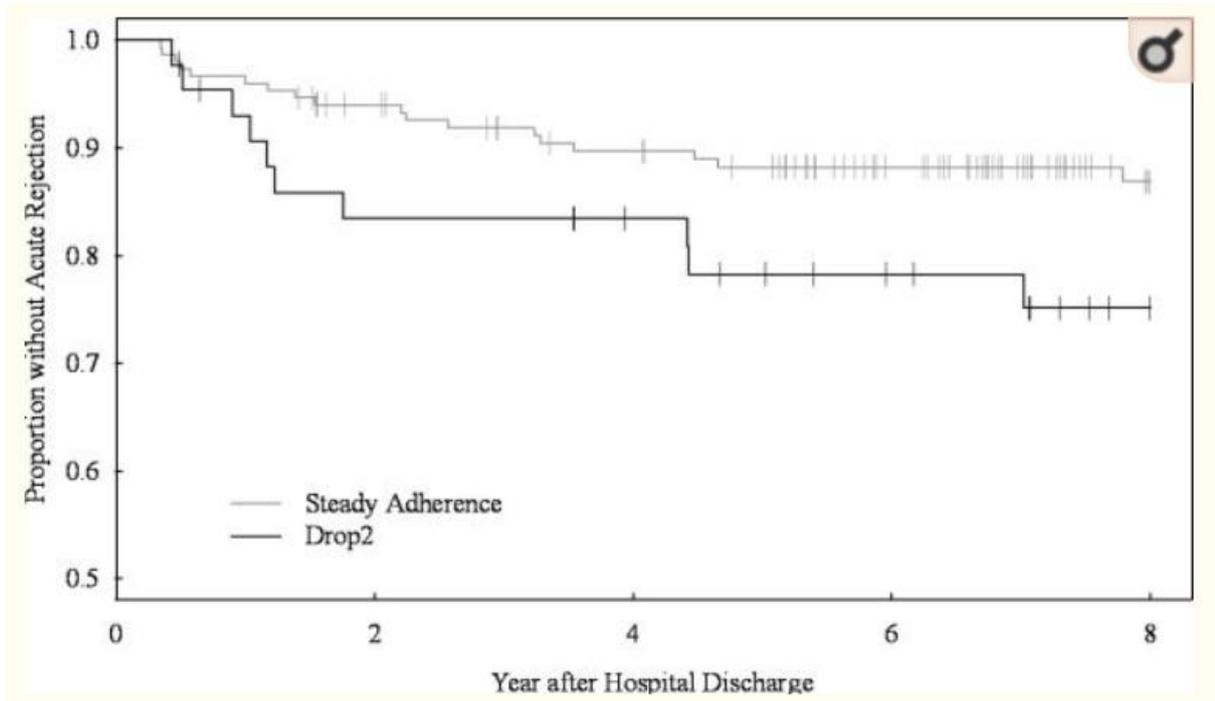


Figure 16. *Épisodes de rejet aigu après 90 jours post-transplantation plus importants chez les patients non-adhérents (82)*

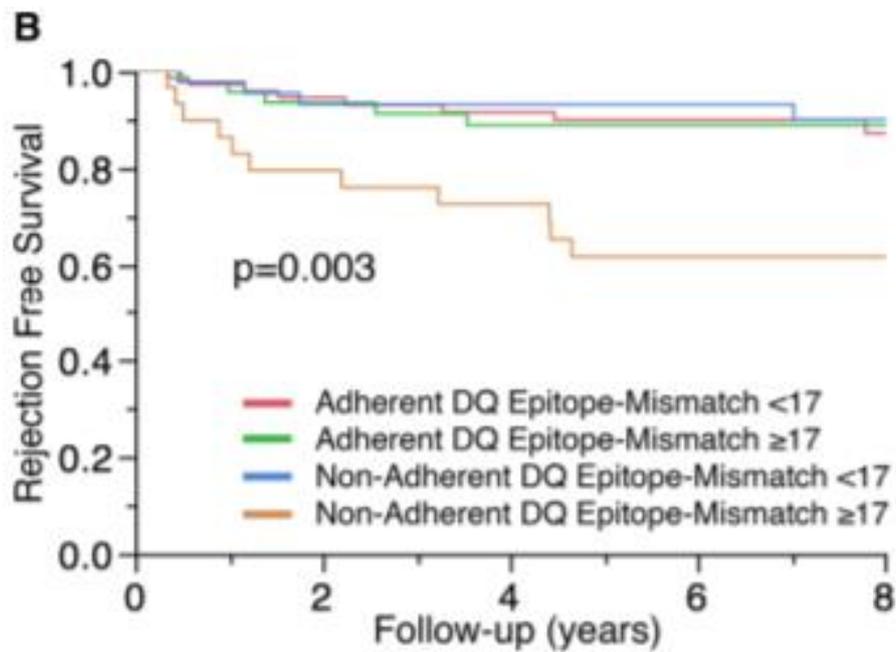


Figure 17. *L'adhérence et le "mismatch" des épitopes HLA pour prédire la période sans rejet de greffe (84)*

Sellarès et al. ont montré que les patients non adhérents représentaient 47% (n=17) des phénomènes de rejet. Parmi les non-adhérents 64% ont présenté : un rejet humoral (50%), un probable rejet humoral (9%) ou un rejet mixte (5%) (35).

Mais dans la littérature, les données sont variables. Il a aussi été montré que la non-adhérence ne représente que 20% des rejets humoraux retardés et que la principale cause reste une immunosuppression maintenue en dessous des cibles habituelles par le prescripteur (61%) (85).

La non-adhérence serait donc favorable aux phénomènes de rejet de greffe même si les données sur cette incidence restent encore variables dans la littérature. Les rejets de greffe provoquent des lésions sur le transplant et auront des conséquences néfastes sur sa survie.

#### *Perte du transplant et diminution de sa survie*

Parmi les études déjà présentées sur l'impact clinique de la non-adhérence, la plupart d'entre elles mettent en évidence une augmentation du risque de dysfonction ou perte du transplant à long terme (35,63,73,79,80,82,84), une augmentation de la créatininémie (81), ou une augmentation du risque de décès (63) (Figure 18 et 19).

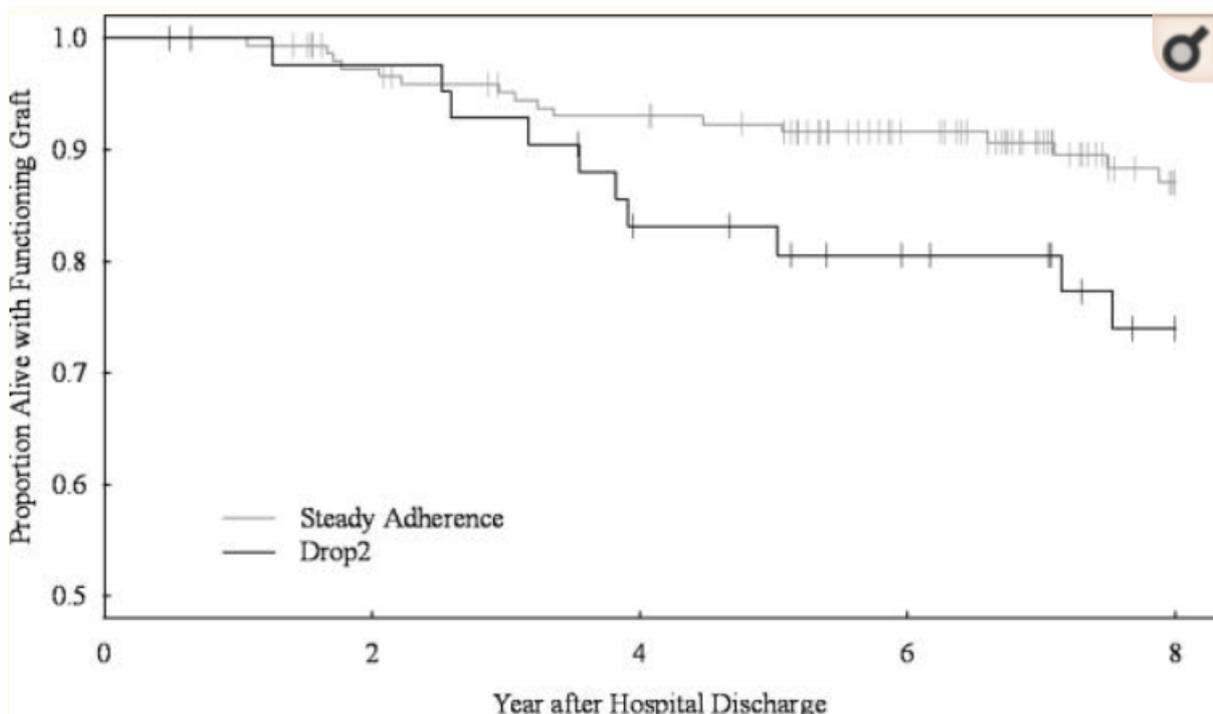


Figure 18. *Durée de vie du transplant diminuée chez les patients non-adhérents (82)*

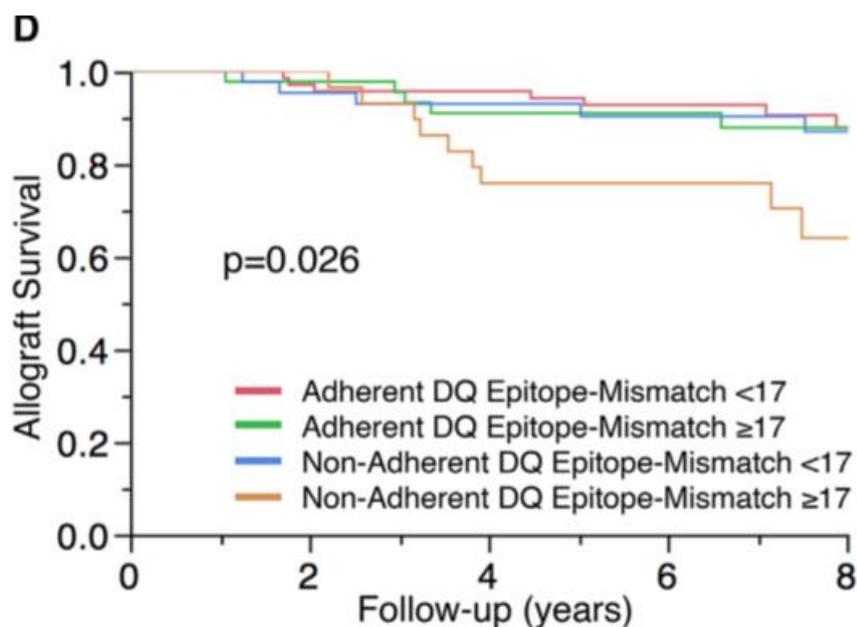


Figure 19. *L'adhérence et le "mismatch" des épitopes HLA pour prédire la période sans perte du transplant (84)*

La revue systématique de Butler et al. de 2004 a montré que la perte de transplant était lié à la non-adhérence pour 36,4% des études de cohorte (n=11) et pour 14,4% des séries de cas (n=12) (5). Après méta-analyse, les auteurs ont montré que le risque de dysfonction de transplant était 7 fois plus important pour les patients non-adhérents par rapport aux patients adhérents. La seule étude prospective de cette revue montre que les patients dont l'adhérence diminue d'au moins 4% entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> mois de transplantation ont un risque 2,5 fois plus important de présenter une dysfonction de transplant dans les 4 ans après la transplantation.

Dans une étude prospective, Gaynor et al ont suivi 628 patients de 2000 à 2009 et ont montré que le taux de dysfonction du transplant était plus important pour les patients non-adhérents par rapport aux patients adhérents (78,4% vs 7,8%) (86). Ils ont également montré que ces dysfonctions de transplants liées à la non-adhérence étaient plus fréquentes chez les patients jeunes et les patients non-caucasiens. L'adhérence était déterminée par analyse du recueil médical.

Plusieurs études ont montré l'intérêt du suivi des délivrances pour mettre en évidence les conséquences cliniques de la non-adhérence. Dans une étude de cohorte rétrospective sur 15525 patients, Pinsky et al. ont montré que les patients avec une adhérence faible avaient 60% de risque en plus de perdre leur transplant par rapport aux patients avec une haute adhérence (68). Les patients avec un risque plus important de perte de transplant étaient ceux qui avaient un MPR < 0,95. Taber et al. ont montré en 2016 dans une étude rétrospective sur 4646 patients, que la non-adhérence thérapeutique ainsi que la non-adhérence aux consultations conduisaient à un risque plus important de perte de transplant (Figure 20) (66). Les patients non-adhérents au traitement étaient définis par un MPR < 0,8 et ceux non-adhérent aux consultations par au moins 12 consultations manquées. Dans une étude

rétrospective sur 31913 patients, Spivey et al. ont montré que la survie du transplant augmentait en lien avec la valeur du MPR (67). Les patients avec un risque plus important de perte de transplant étaient ceux qui avaient un MPR < 0,8. Enfin, une étude rétrospective de Takemoto et al. en 2007 sur 7046 patients suivi pendant 3 ans post-transplantation a montré qu'un MPR < 0,81 était associé à la perte du transplant (65). Ils ont également montré que le risque de perte de transplant était 45% plus élevé chez les patients avec un MPR < 0,98 par rapport à ceux qui avaient un MPR > 0,98.

Ainsi, en provoquant la formation de DSA *de novo*, la non-adhérence peut entraîner l'activation de mécanismes immunologiques responsables du phénomène de rejet de greffe. Le rejet de greffe pourra conduire à la perte du transplant si la prise en charge de ce rejet échoue ou est inexistante. Cette relation entre la non-adhérence au traitement immunosuppresseur et le risque de perte du transplant est complexe (Figure 21).

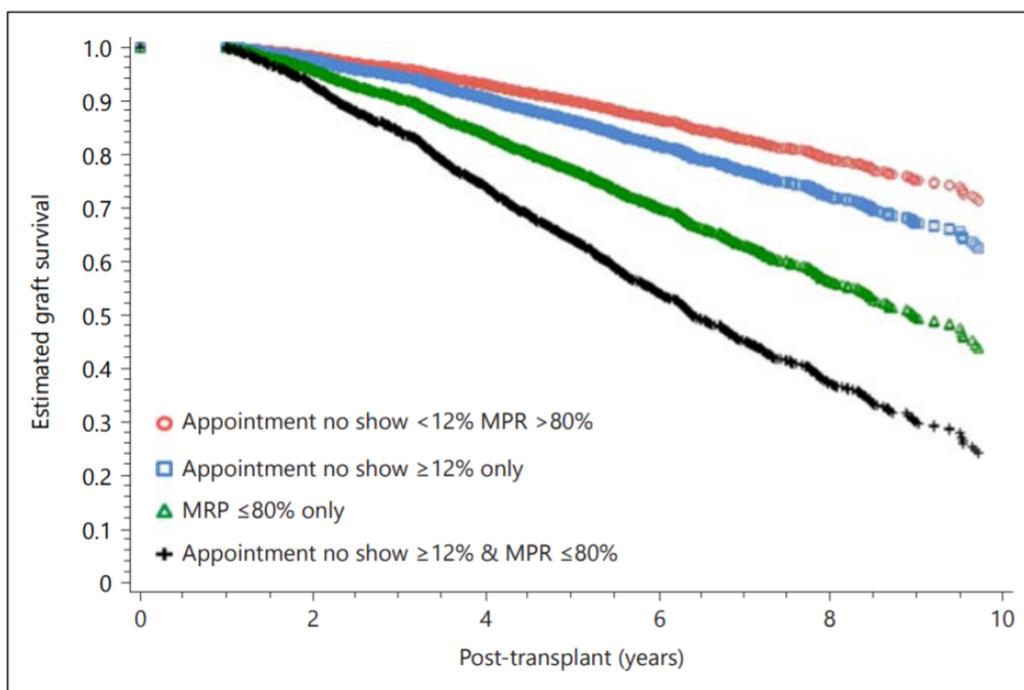


Figure 20. *Taux de survie ajusté\* du transplant diminué pour les patients non-adhérents au traitement et/ou manquant un nombre trop important de consultations (66)*

\* Ajusté selon l'âge, le sexe, l'ethnie, le statut marital, les comorbidités, les caractéristiques du donneur, les risques immunologiques et les caractéristiques du traitement immunosuppresseur, des rejets et de la prise de fonction retardée.

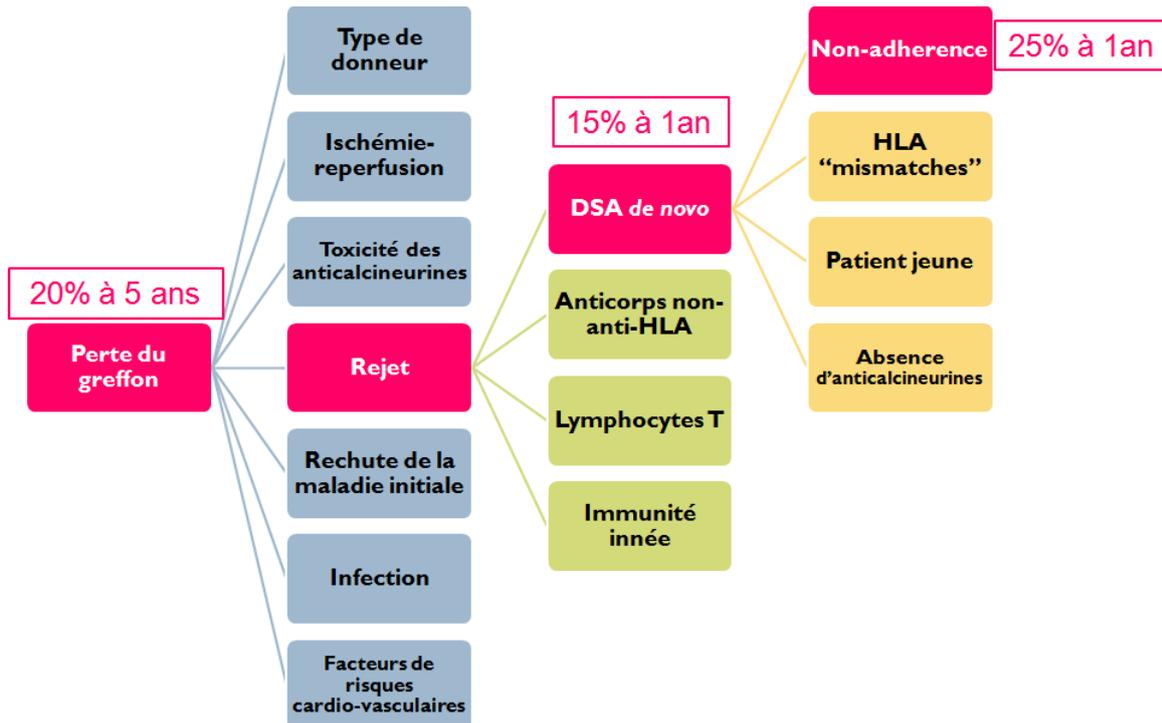


Figure 21. *De la non-adhérence à la perte du transplant (31)*

*b. Augmentation des dépenses de santé*

Très peu de données existent dans la littérature concernant l'impact économique des patients non-adhérents en transplantation rénale. Pour évaluer l'impact économique total de la non-adhérence, il est nécessaire de réaliser une analyse coût-utilité prenant en compte deux critères : les dépenses de santé et la qualité de vie à travers les conséquences cliniques.

On peut naturellement penser que les patients non-adhérents seront responsables de dépenses de santé plus importantes en raison d'un risque de rejet plus important et d'une survie de greffon plus faible, conduisant à une remise en dialyse coûteuse (14). Cependant, les patients adhérents peuvent subir des effets indésirables plus nombreux, nécessitant l'introduction de nouveaux traitements (syndromes lymphoprolifératifs, infections...). Concernant la qualité de vie rentrant en compte dans l'évaluation économique, elle pourrait être meilleure pour les patients adhérents (diminution des comorbidités) ou pour les patients non-adhérents (diminution des effets indésirables et flexibilité dans la prise des traitements).

L'étude de Pinsky et al. a montré en analyse multivariée un surcoût des dépenses de santé de 21 600 dollars pour 3 ans pour les patients non-adhérents par rapport aux patients adhérents (68). Mais cette étude américaine est difficilement transposable au système de santé français.

Une étude belge de 2004 a modélisé et comparé les dépenses de santé à long terme de patients transplantés d'un rein et a montré un coût plus important pour les patients adhérents par rapport aux patients non-adhérents, principalement en raison d'une espérance de vie plus

longue (6). Mais leur analyse coût-utilité a montré que le coût moyen par QALY (*quality-adjusted life year*) économisé pour un patient adhérent par rapport à un patient non-adhérent est de 35 021 euros. Le QALY prend en compte la qualité de vie et l'espérance de vie des patients.

La revue bibliographique des conséquences de la non-adhérence en transplantation rénale est présentée en Tableau IX.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients en transplantation rénale il est essentiel de pouvoir améliorer l'adhérence aux traitements et donc d'identifier les facteurs pouvant être responsables de la non-adhérence.

Tableau IX. Revue bibliographique des conséquences de la non-adhérence en transplantation rénale

	Population / étude	Critères étudiés	Résultats / conclusion
Sellarès et al. 2012 (35)	Étude prospective multicentrique US n= 315  - Patients biopsiés entre 6 jours et 32 ans post-transplantation - Suivi médian = 31,4 mois	- NA = 8,2% [Avis des cliniciens par analyse rétrospective]  - DSA  - Perte du transplant ou décès	- NA plus élevée chez les patients ayant perdu leur transplant (32% vs 3%)  - NA = 47% pour les pertes de transplant par rejet  - NA avec perte de transplant = 64% de rejet humoral, humoral probable ou mixte  - Patients NA : risque plus important de développer des DSA <i>de novo</i>
Wiebe et al. 2012 (78)	Étude rétrospective canadienne n= 315  - Suivi sur 6.2 +/- 2.9 années - Moyenne de 4,6 ans post-transplantation - Population adulte et pédiatrique	- NA = 14% [analyse du recueil médical et /ou concentrations plasmatiques inférieures à la limite détectable]  - <i>dnDSA</i> =15%	- Les facteurs de prédictions indépendants de <i>dnDSA</i> identifiés : HLA-DRβ1MM (OR= 5.66) et NA (OR= 8.75);  - La médiane de survie du transplant à 10ans était plus faible chez les patients <i>dnDSA</i> par rapport aux non- <i>dnDSA</i> (57% vs.96%)  - 49% de NA chez les patients <i>dnDSA</i> vs 8% chez les non- <i>dnDSA</i>  - 52% des patients NA ont développé des <i>dnDSA</i> vs 9% des patients adhérents
Wiebe et al. 2015 (79)	Étude rétrospective canadienne n=508  - Suivi médian de 75 mois (suivi des patients augmenté de 3.5 ans) - Population adulte et pédiatrique	- NA = 15% [Méthode idem 2012]  - <i>dnDSA</i> = 12,6% à 49 mois  - Perte de transplant = 40% à 5ans post-détection des <i>dnDSA</i>	- <i>dnDSA</i> prédicteurs de glomérulopathies après analyse de 1091 biopsies  - NA : prédicteur multivarié de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire  - NA facteur de risque indépendant de <i>dnDSA</i> (figure 14) ( <i>dnDSA</i> + : NA =90% vs <i>dnDSA</i> - avec dysfonction : NA = 18% vs <i>dnDSA</i> - sans dysfonction : NA = 5%)  - À 12 ans, 72% des patients NA ont développé des <i>dnDSA</i> vs 19% des patients adhérents

Wiebe et al 2015 (84)	Étude prospective canadienne n=195  - Suivi médian de 7.6 ans (NA) et 8 ans (adhérents)	- NA = 33,8% [MEMS avec adhérence <80% à M1 et M2 post-transplantation ou une diminution des prises ≥ 7% entre le 1 <sup>er</sup> mois et le 2 <sup>ème</sup> mois post-transplantation]  - RA précoce = 7,7%  - Perte de transplant avant décès = 14,9%	- NA associé au RA précoce (17% vs. 3%)  - NA avec "mismatch" HLA-DR >10 = taux de perte de transplant plus important (35% vs. 8%) par rapport aux patients adhérents avec un mismatch <10.  - NA avec "mismatch" HLA-DQ >10 = taux de perte de transplant plus important (33% vs. 10%) par rapport aux patients adhérents avec un mismatch <10  - NA et la quantité de "mismatch" HLA = synergie pour augmenter le risque de rejet et de perte de transplant (Figure 17)
Gupta et al. 2014 (85)	Étude rétrospective US n=23	- NA [reportée par les patients]  - RAH retardés (>6 mois post-transplantation)	- 17% de NA parmi les RAH retardés  - 61% des RAH retardés dus à une immunosuppression changée ou diminuée sous la cible par les médecins
Gaynor et al. 2014 (86)	Étude rétrospective US n=628  - 101 mois post-transplantation - Suivi médian = 56 mois	- Perte de transplant = 22%	- Incidence cumulée de perte de transplant par NA = 9,8% et de perte de transplant avec adhérence = 10,9%  - Les pertes de transplant par NA = 48,1% des pertes de transplants à 24 mois
Malheiro et al. 2018 (80)	Étude rétrospective portugaise n=41  - Patients biopsiés avec RHC actif - Délai médian post-TR = 6.8 ans - Suivi médian post-biopsie = 1.8 ans	- NA = 41% [dossier médical du patient et/ou concentrations plasmatiques non détectables des anticalcineurines et/ou consultations manquées]  - DSA = 59%	- Chez les NA : DSA+ = 63% vs DSA- = 12%  - CV NA > CV adhérents  - Facteurs indépendants de perte du transplant = DSA et DSA associés à NA
Butler et al. 2004 (5)	Revue systématique de 1980 à 2002 : - 15 études transversales - 11 études de cohortes - 12 études de cas	- Études transversales : NA = 22,3% - Études de cohorte : NA = 15% - Études par MEMS : NA = 3,8% et 2,8%  Méthodes de mesures et seuils : cf. Tableau VIII	- Études de cohorte (n=11) : NA liée à 36.4% (13.8%–65.2%) des pertes de transplant et augmente leurs risques par 7  - Études de cas (n=12) : NA lié à 14.4% (5.1%–21.7%) des pertes de transplant  - Étude prospective (n=1) : NA dans les 6 mois post-transplantation liée au rejet aigu et à la perte de transplant  - Augmentation de l'impact de la NA avec le temps

<p>Vlaminck et al. 2004 (81)</p>	<p>Étude prospective belge n = 146</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi de 5ans</li> <li>- Population adulte sous ciclosporine</li> <li>- Plus de 12 mois de transplantation</li> <li>- Délai moyen post-transplantation := 4 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA = 22.6% [entretien et questionnaires avec le patient puis discussion en fonction des facteurs de risque de chaque patient]</li> <li>- RA retardés = 11%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RA retardés à 5ans : 21.2% des patients NA vs 8% des patients adhérents</li> <li>- Diminution du délai sans rejet chez les patients NA par rapport aux adhérents (Kaplan-Meier, p = 0.03).</li> <li>- Patients NA ont un risque 3,2 fois plus élevé de RA retardés (régression de Cox)</li> <li>- Patients NA ont une augmentation plus importante de la créatininémie au cours du temps (modèle linéaire mixe)</li> </ul>
<p>Denhaerynck et al. 2005 (73)</p>	<p>Revue systématique de 1988 à 2004 : n= 34 études</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA = 2 à 67%</li> </ul> <p>Méthodes de mesures et seuils : cf. Tableau VIII</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rejet de greffe</li> <li>- Perte de transplant</li> <li>- Dépenses de santés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Études prospectives (n=3) : NA associée au RA retardé et à la perte de transplant après 3 mois et 1 an post-transplantation (MEMS, questionnaire, comptage des comprimés)</li> <li>- Études de cohorte (n=10) : NA liée au RA retardés, à la diminution de la survie du transplant, et du patient et à la dysfonction du transplant.</li> <li>- Pertes de transplants liés à NA : moy. pond. = 16,3% (n=8)</li> <li>- RA retardés liés à NA : moy. pond.= 19,9% (n=3)</li> <li>- Impact économique lié à NA (n=1) : 35 021 € / QALY.</li> </ul>
<p>Denhaerynck et al. 2009 (87)</p>	<p>Étude prospective suisse n=356</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes</li> <li>- Plus de 12 mois de transplantation</li> <li>- Délai moyen post-transplantation = 6ans</li> <li>- Suivi de 5 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA [MEMS + questionnaire à 5 items (score ≤4) + concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs en dehors de la cible + avis clinicien]</li> <li>- Perte de transplant = 22.8%</li> <li>- Créatininémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'association entre NA et survie du transplant ou fonctionnement du transplant</li> </ul> <p>Explications possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les nouveaux immunosuppresseurs peuvent réduire l'effet néfaste de la NA</li> <li>- L'adhérence de cette étude était exceptionnellement élevée</li> <li>- Cohorte de patients avec un âge de transplantation plus avancé</li> <li>- Une seule mesure de l'adhérence</li> </ul>

<p>Israni et al. 2011 (88)</p>	<p>Étude multicentrique US n=278</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population entre 6 et 36 mois post-transplantation</li> <li>- Suivi median = 876 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA = 68% (&gt;85-100%), 20% (50-85%) et 12% (&lt;50%) [MEMS durant 6 mois post-transplantation]</li> <li>- RA = 10%</li> <li>- Perte de transplant = 6.2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA non associée au RA à 1an post-transplantation ou à la diminution de la clairance de la créatinine</li> </ul> <p>Explications possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de transplant faible</li> <li>- Les nouveaux immunosuppresseurs peuvent réduire l'effet néfaste de la NA</li> <li>- NA précoce ne prédit pas de conséquences cliniques à long terme</li> </ul>
<p>Nevins et al. (63) 2009</p>	<p>Étude prospective US n= 137</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients traités par azathioprine</li> <li>- Suivi de l'adhérence = 4 ans</li> <li>- Suivi clinique = 8.7 ans</li> <li>- Délai moyen post-transplantation = 8,7 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA&gt;5% = 34,3% [MEMS (&gt; 5% doses ratées durant 6 mois post-transplantation)]</li> <li>- NA&gt;2j = 16,8% [MEMS (diminution des prises ≥ 7% entre le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois post-transplantation)]</li> <li>- RA = 23,4%</li> <li>- Perte transplant = 23,4%</li> <li>- Décès = 30,7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA&gt;5% associé aux RA plus fréquents et plus précoces</li> <li>- NA&gt;2j associé aux RA, rejets chroniques, perte de transplant, et décès</li> <li>- Augmentation de la NA au cours du temps pour les patients NA&gt;5%</li> <li>- Augmentation de la NA entraîne une augmentation des RA, pertes de transplant et événements cliniques indésirable mais similaires pour tous les groupes à 5ans</li> </ul>
<p>Nevins et al. (82) 2014</p>	<p>Étude prospective US n=195</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi de la NA : 15.8 +/-7.8 mois</li> <li>- Suivi clinique : 7.9+/-3 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA = 22,6% [MEMS (diminution des prises ≥ 7% entre le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois post-transplantation)]</li> <li>- RA (&lt;90 jours)</li> <li>- Perte de transplant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients NA ont eu plus de RA précoces (16% vs 5%) (Figure 16)</li> <li>- NA associée avec des pertes de transplants plus fréquentes et plus précoces (Figure 16)</li> <li>- La NA persiste : patients NA au départ ont une adhérence finale moyenne de 73% vs 93% pour les patients adhérents au départ</li> </ul>

<p>Scheel et al. 2017 (75)</p>	<p>Étude multicentrique rétrospective allemande n=267</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes transplantés entre 1981 et 2014</li> <li>- Plus de 12 mois de transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA = 33% [questionnaire BAASIS®]</li> <li>- CV = 21.3% ± 10.2 [CV des concentrations plasmatiques en ciclosporine, tacrolimus ou éverolimus]</li> <li>- % seuil = 42.3% ± 27.6 [proportions des concentrations plasmatiques sous le seuil thérapeutique]</li> <li>- RA retardés = 13.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrélation CV, %seuil et questionnaire BAASIS® avec RA retardé (mais pas entre eux)</li> <li>- Régression logistique a montré que seuls le %seuil et l'âge au moment de la transplantation restaient corrélés avec le rejet.</li> </ul>
<p>Takemoto et al. 2007 (65)</p>	<p>Étude rétrospective US n=7046</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi 3ans post-transplantation</li> <li>- Population adulte et pédiatrique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MPR médian = 81% [délivrances de MMF Medicare à 12 mois post-transplantation]</li> <li>. NA forte (MPR&lt;69%) = 33%</li> <li>. NA importante (69&lt;MPR&lt;81%)</li> <li>. NA medium (81&lt;MPR&lt;98%)</li> <li>. NA faible (MPR&gt;98%)</li> <li>- Perte de transplant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA forte (1.43, 1.11–1.84) et importante (1.46, 1.13–1.88) associées à une augmentation de la perte de transplant</li> <li>- Les patients avec une NA forte, importante ou medium ont une augmentation du risque de perte de transplant de 43–46% par rapport aux patients avec NA faible</li> </ul>
<p>Pinsky et al. 2009 (68)</p>	<p>Étude rétrospective US n=15 525</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population adulte et pédiatrique</li> <li>- Plus de 12 mois de transplantation</li> <li>- Suivi de 3ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MPR [Medicare]</li> <li>. Adhérence faible (MPR&lt;0,81) =23,1%</li> <li>. Bonne adhérence (MPR&gt;0,998) =6,3%</li> <li>- Perte de transplant</li> <li>- Dépenses de santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'adhérence faible a été associée avec une augmentation du risque de perte de transplant par rapport à une bonne adhérence</li> <li>- Une mauvaise adhérence persistante était associée à une augmentation de \$12 840 dans les dépenses de santé individuelles sur la période de 3ans étudiée</li> </ul>
<p>Chisholm et al. 2009</p>	<p>Étude rétrospective US n= 877</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population pédiatrique</li> <li>- Plus de 6 mois de transplantation</li> <li>- suivi jusqu'à 36 mois post-TR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MPR médian = 0,53 [Medicare]</li> <li>. NA (MPR≤0,92) = 73,4%</li> <li>- Perte de transplant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La régression de Cox a montré qu'une meilleure adhérence était associée avec une augmentation de la survie du transplant après ajustement en fonction des facteurs cliniques.</li> <li>- L'analyse par Kaplan–Meier a montré une augmentation de la survie du transplant chez les patients adhérents à 36 mois post-transplantation</li> </ul>

<p>Taber et al. 2017 (66)</p>	<p>Étude rétrospective US n=4646</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients transplantés entre 2001 et 2007</li> <li>- Suivi jusqu'en 2010</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NA au traitement (MPR&lt;0,8) [VA base nationale]</li> <li>- NA aux consultations =14,6% (<math>\geq 12</math> consultations manquées)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La NA aux consultations = FdR d'altération du transplant, de rejet aigu, de perte de transplant, et de mortalité</li> <li>- Analyse multivariée : NA au traitement et NA aux consultations = FdR indépendants de perte du transplant (NA au traitement &gt; NA aux consultations)</li> <li>- Effet synergique : NA au traitement et aux consultations = risque 4 fois plus important de perte du transplant</li> </ul>
<p>Chittka et al. 2018 (89)</p>	<p>Étude prospective US n=294</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients transplantés entre 01/2013 et 11/2014</li> <li>- Au moins une biopsie dans la 1<sup>ère</sup> année de transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DSA = 22,8%</li> <li>- NA [CV &gt;35%]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients jeunes, le mismatch HLA de classe I et la NA indépendamment associés avec les DSA + RMCT</li> <li>- &gt;70% des patients NA avec des DSA + RMCT ont perdu leur transplant dans les 4ans alors que les patients avec DSA+RMCT adhérents avaient des conséquences cliniques comparables à l'autre groupe de patients (non DSA+RMCT)</li> <li>- DSA associés avec les RMCT et les RAH</li> </ul>

CV : coefficient de variation ; *dn*DSA : *de novo donor specific antibodies* ; DSA : *donor specific antibodies* ; FdR : facteur de risque ; HLA : *human leukocyte antigen* ; MEMS : *Medication Events Monitoring System* ; Moy. pond. : moyenne pondérée ; MPR : *medication possession ratio* ; NA : non-adhérence ; OR : *odds ratio* ; QALY : *quality-adjusted life year* (année de vie pondérée par la qualité) ; RA : rejet aigu ; RAH : rejet aigu humoral ; US : Etats-unis

## 2. Facteurs de risques de non-adhérence

Les facteurs de risque de non-adhérence peuvent être classés en cinq catégories : socio-économiques, patient-dépendants, pathologies-dépendants, traitement-dépendants, et liés au système de santé. La revue systématique de Denhaerynck a étudié les facteurs de risques identifiés dans 18 études (73).

### a. Les facteurs socio-économiques

#### *Âge*

Les adolescents et les jeunes adultes sont plus à risque de non-adhérence par rapport aux patients adultes. Une hypothèse est que les patients plus jeunes ont un désir d'indépendance mais pensent encore peu aux conséquences à long terme, dans une pathologie ou des rendez-vous réguliers et la prise régulière de traitements sont essentiels. Ce phénomène peut s'amplifier en cas de faible surveillance de la part des parents ou de conflit parent-enfant. Lorsque les adolescents sont exclus des études, l'adhérence apparaît stable tout au long de la vie jusqu'à l'apparition de troubles cognitifs, sensoriels, ou fonctionnels chez les sujets âgés (49,53,73,90).

#### *Sexe*

Les hommes négligent leurs consultations et les recommandations diététiques plus souvent que les femmes. Le sexe masculin est majoritairement associé à la non-adhérence tandis que les femmes soutiennent leur partenaire en surveillant la prise des médicaments (49).

#### *Soutien social*

Les patients vivant seuls, non-mariés, ou avec peu de soutien de leur entourage sont plus à risque d'être non-adhérents (73,90). Les patients bénéficiant d'un support social auraient deux fois plus de chances d'être adhérent (49). Ce soutien passe par l'affectif, les aides à domicile, et le support informationnel.

#### *Emploi et éducation*

Les analyses de l'activité professionnelle et du niveau d'éducation sont contradictoires. La non-adhérence a été associée à une activité professionnelle à plein temps mais aussi au chômage (49,91). Des études montrent un impact positif du niveau d'éducation sur l'adhérence, d'autres ne montrent aucun lien et certaines laissent paraître un impact négatif en raison de l'aspect décisionnaire de ces patients sur leur vie (49,73).

### b. Les facteurs liés au patient

Les facteurs liés au patient font référence à ses connaissances, ses croyances, et ses attentes (92). Les patients seront adhérents s'ils se sentent concernés par leur maladie, s'ils en ressentent les conséquences sur leur bien-être, et s'ils croient aux bénéfices de leurs traitements médicamenteux. Les patients peuvent adopter trois comportements de non-adhérence (accidentel, invulnérable, intentionnel) (59).

La non-adhérence serait favorisée par une connaissance plus faible du traitement et de la pathologie, et par des croyances négatives telles que l'évolution de la pathologie qui est liée au hasard, les médicaments qui ne sont pas indispensables au fonctionnement du transplant, ou leur prise qui peut être repoussée sans risque. La non-adhérence est également associée au sentiment que les traitements perturbent la qualité de vie et ne sont pas nécessaires. Le caractère prophylactique des traitements immunosuppresseurs rend son utilité moins évidente pour le patient car aucun effet n'est visible sur les symptômes. Le comportement passé d'un patient (adhérent ou non) est un facteur prédictif de sa future adhérence.

Les pathologies anxio-dépressives sont également des facteurs prédictifs de non-adhérence. Les patients avec un haut niveau d'anxiété sont moins adhérents que les patients avec une anxiet  modérée. Ces pathologies peuvent s'expliquer par le changement de vie lié à la transplantation, la peur de la mort, la perte d'un soutien social, ou des difficultés financières entraînées par la situation médicale (49,73).

La dépendance à la nicotine et la toxicomanie favorisent la non-adhérence alors que le diabète est lié à une amélioration de l'adhérence, probablement en raison de l'habitude d'un suivi médical régulier (73).

### *c. Les facteurs liés à la pathologie*

#### *Délai depuis la transplantation*

Les patients transplantés depuis longtemps sont plus à risque de non-adhérence (49). Mais il est très difficile de déterminer à partir de quel délai le risque de non-adhérence est plus important. L'évolution de l'adhérence des patients transplantés d'un rein a été décrit de façon similaire dans plusieurs études avec 3 étapes clés (93) (94) :

- la 1<sup> re</sup> année de transplantation, les patients sont vigilants avec leur traitement et suivent les conseils médicaux afin d'éviter toutes complications,
- la 2<sup> me</sup> année, les patients s'habituent à la transplantation et aux traitements, ce qui peut conduire à une baisse de vigilance,
- plus de 3 ans après la transplantation les patients sont fatigués de suivre leur traitement et les consultations régulières, c'est ainsi que commencent les comportements de non-adhérence thérapeutique.

Cependant cela reste une théorie, et il n'existe pas actuellement de consensus sur le délai d'apparition de la non-adhérence. Certaines études ont montré que 70% des patients rataient des prises à 6 mois post-transplantation, et que la non-adhérence des patients se déclarait à partir de 3 mois post-transplantation (62) (49). L'évolution de l'adhérence avec le temps peut aussi s'expliquer par la fréquence des consultations qui diminue progressivement. Il a été montré que l'adhérence des patients augmentait avant et après une consultation pour revenir à son niveau antérieur au bout d'un mois. Ce phénomène "blouse blanche" peut conduire à une fausse estimation de l'adhérence, notamment par le dosage plasmatique des traitements (95). Enfin, Butler et al. ont suggéré que comme la non-adhérence diminue la survie du transplant, un certain nombre de patients non-adhérents seraient donc exclus au cours de l'étude. Le biais de survie augmente avec le temps post-transplantation donc l'incidence de la non-adhérence serait donc sous-estimée à la fin de l'étude. Si le risque de non-adhérence et le risque de perte

de transplant augmentent avec l'âge de la transplantation, l'influence du délai post-transplantation sur la non-adhérence est encore plus difficile à évaluer (5).

#### *Nombre de transplantations*

L'association entre non-adhérence et la retransplantation a été montrée dans seulement deux études et avait un impact négatif sur l'adhérence (49).

#### *Type de donneur*

On pourrait penser que les patients recevant un transplant d'un donneur vivant sont plus vigilants vis à vis des traitements et plus adhérents. Mais ces patients semblent pourtant moins adhérents que les receveurs d'un transplant d'un donneur décédé (73) (49). De nombreuses études n'ont cependant pas réussi à mettre en évidence de différence entre ces deux types de patients, suggérant ainsi le rôle du lien relationnel donneur-receveur dans la non-adhérence.

#### *d. Les facteurs liés au traitement*

Le traitement peut être responsable de non-adhérence en raison de : sa forme galénique (taille, goût, odeur), le nombre de prises quotidiennes, sa complexité (horaires de prise fixes, changements réguliers de posologie), les effets indésirables, et l'accès limité aux soins entraînant des délais dans le renouvellement des traitements (49). Les facteurs de risque de non-adhérence identifiés sont : les comorbidités (plus de 6), le nombre de médicaments (plus de 5), de comprimés (plus de 10) ou de prises (plus de 2) par jour, les traitements par ciclosporine et corticostéroïdes, des concentrations plasmatiques faibles, un taux de renouvellement d'ordonnance faible, et des effets indésirables (73) (49) (90) (62). La principale cause de non-adhérence est l'oubli, et l'adhérence est meilleure lorsque la prise du médicament se fait le matin.

#### *e. Les facteurs liés au système de santé*

Il s'agit probablement du critère le moins étudié dans la littérature. Une étude américaine a montré que la population noire sans assurance avait un taux de non-adhérence plus important (96). Deux études plus récentes ont montré que la non-adhérence était associée à l'absence d'assurance santé (97) (98). Cette différence est probablement liée aux dépenses de santé plus importante pour les patients non-assuré, expliquant ainsi la prévalence de non-adhérence plus élevée aux États-Unis qu'en Europe (72). Dans l'étude de Denhaerynck et al. la prévalence de la non-adhérence était de 19,3% aux États-Unis, 16% en Belgique, 14,1% aux Pays-Bas et 11,4% en Suisse (99). Cette influence géographique peut également être liée aux différents programmes de prises en charge des pathologies chroniques selon les pays.

Il est donc important d'étudier l'observance dans chaque pays séparément et de recueillir les points de vue des patients sur les aides mises à disposition et les obstacles à cette observance afin de concevoir des interventions adaptées à la population de patients.

La mise en évidence de ces facteurs de risque montre leur variabilité au cours du temps (effets indésirables, nombre de prises, activité professionnelle, âge de la transplantation...) et

souligne ainsi la dynamique de l'adhérence. Une meilleure compréhension des facteurs conduisant à la non-adhérence devrait permettre d'identifier les cibles pour les stratégies d'intervention visant à améliorer l'adhérence (Tableau X).

Tableau X. Facteurs de risques de non-adhérence (73) (49)(90) (62)

Socio-économiques	Jeunes ( $\leq 50$ ans) ; homme ; peu d'entourage présent ; chômage ; niveau d'éducation faible
Liés au patient	Croyances négatives ; insatisfaction du traitement ; faibles connaissances traitement/pathologie ; dépression ; anxiété ; toxicomanie ; antécédents de non-adhérence
Liés à la pathologie	Âge de transplantation avancé ; donneur vivant ; $\geq 1$ transplantation ; $\geq 6$ comorbidités
Liés au traitement	$\geq 5$ traitements par jour ; $\geq 10$ comprimés par jour ; $\geq 2$ prises par jour ; ciclosporine ; concentrations plasmatiques plus faibles ; taux de renouvellement d'ordonnances plus faible
Liés au système de santé	Traitements à la charge du patient

### 3. Amélioration de l'adhérence et rôle du pharmacien clinicien

"La solution disponible pour diminuer les complications après une transplantation rénale et ne nécessitant pas le développement de nouveaux traitements, est la prise régulière des médicaments !" Nevins et Matas (4).

#### a. Prévenir la non-adhérence avant la sortie d'hospitalisation

La première approche consiste à identifier avant la transplantation rénale les patients porteurs d'une affection psychiatrique non contrôlée ou non-adhérents afin de leur contre-indiquer la transplantation. Cette contre-indication est temporaire et pourra être levée après une prise en charge appropriée et une évaluation positive de l'adhérence. Afin de prévenir une non-adhérence, l'éducation du patient commence en pré-transplantation avec des informations sur le changement de vie après la transplantation, la justification des traitements, les effets secondaires potentiels, et les conséquences d'une prise irrégulière des traitements (100)

Après la transplantation et avant sa sortie de l'hôpital, l'éducation thérapeutique forme le patient selon une démarche médicale, psychosociale, et comportementale pour lui donner un rôle actif et une plus grande autonomie susceptibles d'améliorer l'adhérence. Les effets indésirables des traitements ainsi que les règles à respecter pour les éviter doivent être discutés. Le médecin de son côté, doit favoriser autant que possible les traitements avec des

effets indésirables moins importants et avec une prise plus simple. Par exemple, l'utilisation de tacrolimus LP plutôt que le tacrolimus LI pourrait permettre une amélioration de l'adhérence (49). Enfin, pour diminuer le risque d'oubli, des conseils peuvent être donnés au patient afin de mieux s'organiser (instructions écrites, prise des médicaments au moment des repas, pilulier...).

b. Favoriser une bonne adhérence en ambulatoire

C'est après la sortie d'hospitalisation que la prise en charge devient plus complexe en raison de l'autonomie du patient.

Dans un premier temps, il est essentiel de pouvoir évaluer l'adhérence régulièrement. Une mesure en routine est indispensable pour suivre son évolution et identifier le type de non-adhérence éventuelle (oubli de prise, prise manquée volontairement, décalage de prise dans le temps, diminution de la dose, prise supplémentaire). Cette évolution va permettre de cibler les patients mais aussi la période pour lesquels une ou plusieurs interventions seraient nécessaires afin d'améliorer l'adhérence.

Ces interventions peuvent être classées selon différentes catégories :

- *les informations éducatives/cognitives* : véhiculent des informations ou des connaissances, en séances individuelles ou en groupe, verbalement, par écrit et/ou audio-visuellement,
- *les interventions de conseil/comportementales* : ciblent, modèlent et/ou renforcent un comportement du patient, encouragent les patients à participer à leurs soins, et modifient positivement le niveau de compétence ou la routine du patient,
- *les interventions psychologiques/affectives* : font appel aux sentiments et aux émotions ou aux relations sociales et aux soutiens sociaux du patient,
- *les interventions mixtes* : impliquent une combinaison de plusieurs types d'interventions.

Les interventions visant à améliorer l'adhérence des patients doivent prendre en compte le maximum de facteurs de risque de non-adhérence et peuvent, de ce fait, agir à plusieurs niveaux (101) :

- *les interventions-patient* ciblent uniquement le patient et incluent les catégories d'interventions présentées précédemment,
- *les micro-interventions* (ou interventions interpersonnel) se réfèrent à des stratégies axées sur les interactions entre le patient et le personnel soignant comme la qualité de la relation et de la communication,
- *les méso-interventions* sont liées aux caractéristiques du centre de soin ou de l'hôpital tels que la continuité des soins ou l'interdisciplinarité,
- *les macro-interventions* se réfèrent aux interventions mettant l'accent sur le système de santé, comme les frais des traitements liés à l'assurance maladie.

Ces interventions peuvent être menées à l'aide de dispositifs électroniques (piluliers avec alarme...) mais le plus souvent, elles nécessitent l'intervention de professionnels de santé

(102). Ils peuvent tous être acteurs de ces interventions (infirmier, médecin, pharmacien, diététicienne, psychologues...).

c. Rôle du pharmacien clinicien

Le pharmacien clinicien (hospitalier ou officinal) suit le patient tout au long de sa pathologie et a pour mission de veiller au bon usage du médicament et de prévenir et prendre en charge les interactions et les effets indésirables associés. Il a donc un rôle essentiel à jouer dans la réalisation d'interventions visant à améliorer l'adhérence thérapeutique. L'accompagnement du patient et l'éducation thérapeutique sont des missions du pharmacien s'inscrivant dans le contexte d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST). Les entretiens pharmaceutiques avec les patients transplantés ont pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhérence aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Il a été montré que la proportion des patients ayant une observance > 80% à 1 an est significativement plus importante lorsqu'un pharmacien hospitalier est impliqué dans l'équipe médicale (103).

Joost et al. ont comparé l'impact sur l'adhérence thérapeutique d'un accompagnement pharmaceutique régulier durant la première année de transplantation rénale par rapport au suivi standard. Les patients avec un suivi régulier par un pharmacien clinicien avaient une meilleure adhérence thérapeutique que des patients avec une prise en charge standard (104) (Figure 22). Les patients avec un suivi pharmaceutique intensif, bénéficiaient d'entretiens pharmaceutique répétés tous les 1 à 4 mois, dans lesquels étaient notamment abordés le mode de fonctionnement des traitements et leur importance, le suivi thérapeutique, le contrôle des effets indésirables, et des messages clés pour diminuer la non-adhérence accidentelle (alarme, pilulier). Ils ont également remarqué que cette amélioration de l'adhérence était constatée à partir de 30 à 40 jours d'intervention et pendant toute l'année de l'étude.

Chisholm et al. ont montré l'intérêt du pharmacien dans l'accompagnement du patient transplanté rénal dans plusieurs études. Ils ont montré une amélioration de l'adhérence au traitement et des concentrations plasmatiques dans les cibles plus fréquentes chez les patients suivis par un pharmacien clinicien pendant la première année post-transplantation (103). Les interventions (au moins une fois par mois) comprenaient une optimisation du traitement pour diminuer les effets indésirables, des conseils et des informations, et une évaluation des croyances et motivations du patient. Le patient avait également la possibilité de contacter le pharmacien par téléphone pour d'éventuelles questions. Dans une étude plus récente, ils ont montré une adhérence thérapeutique plus élevée et un taux d'hospitalisation plus faible chez les patients ayant reçu des interventions pharmaceutiques (105). Les interventions pharmaceutiques utilisaient le principe du contrat d'éducation. Il s'agit d'une entente entre le patient et les soignants indiquant les objectifs que doit atteindre le patient. C'est un contrat personnalisé, évolutif dans le temps, réaliste, et négociable. Les objectifs sont définis au départ avec le patient en fonction de ce qu'il lui semble réalisable et de ce qui est applicable dans sa vie quotidienne.

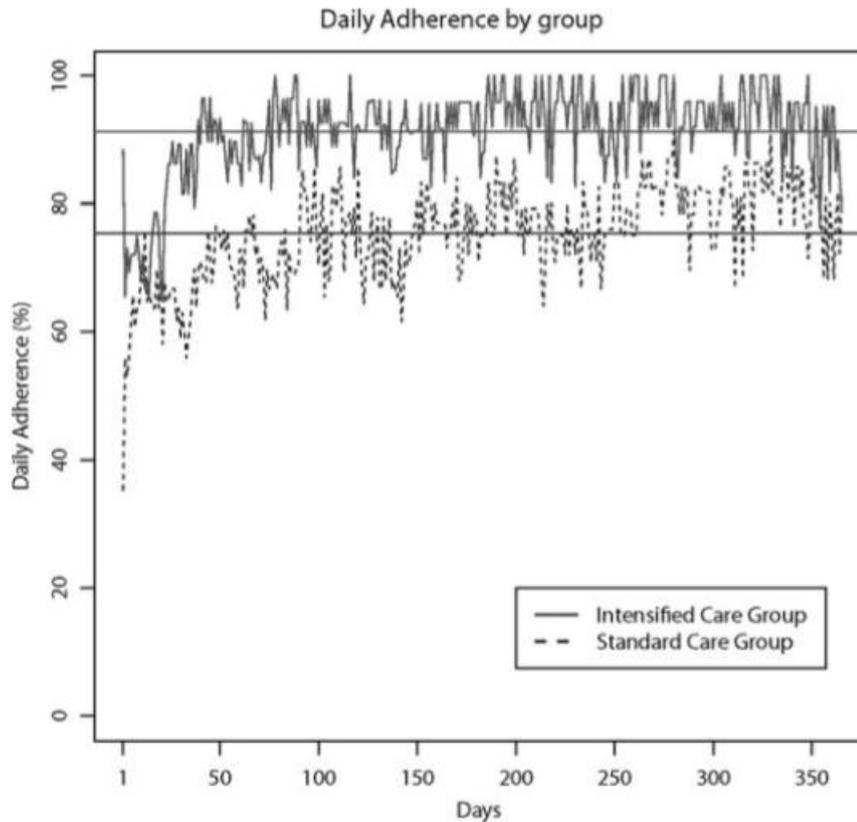


Figure 22. *Amélioration de l'adhérence avec des entretiens pharmaceutiques répétés la première année suivant la transplantation rénale (104)*

Ces objectifs sont définis dans le temps et réévalués à chaque intervention. Les patients avec un contrat d'éducation ont rencontré un étudiant en pharmacie à 3 mois, 6 mois et 9 mois après le début de l'étude. À chaque entretien, le respect des objectifs initiaux du patient ont été évalués et discutés concernant les motivations et les obstacles éventuels à l'adhérence et leurs solutions, le soutien social disponible, les outils/stratégies utilisées pour ne pas oublier les prises de traitements, et les conséquences possibles de la non-adhérence. L'adhérence initiale des patients avec intervention a augmenté alors que celles des patients contrôles (soins pharmaceutiques standards : livret d'information, pilulier) a diminuée (Figure 23).

Enfin, une étude rétrospective de 2013 a montré l'intérêt d'un programme pharmaceutique spécialisé pour améliorer l'adhérence thérapeutique, diminuer le nombre de "drug holidays" (périodes sans prise du traitement), et pour diminuer les dépenses de santé (106). Le programme pharmaceutique spécialisé comprenait une éducation du patient plus poussée, des rappels pour la dispensation des médicaments, et une évaluation régulière de l'adhérence par téléphone afin de diriger les patients non-adhérents vers une prise en charge adaptée par les membres de l'équipe clinique. Les patients avaient également la possibilité de contacter le pharmacien par téléphone pour toute question. Après un an, les patients du programme pharmaceutique avaient des dépenses de santé diminuées d'environ 15% par rapport aux patients suivant les soins standards et une adhérence de 87% (vs 83%).

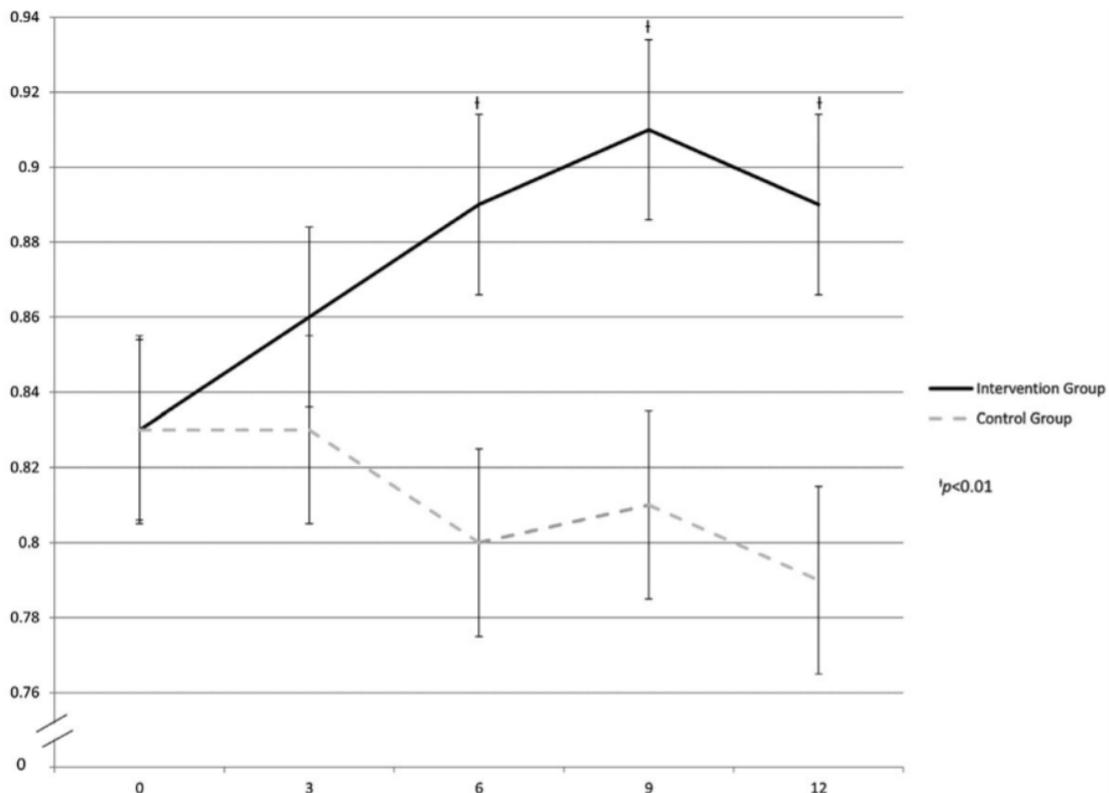


Figure 23. *Amélioration de l'adhérence des patients suivant un contrat d'éducation (105)*

*d. Qualité des interventions et recommandations dans la pratique clinique*

Dans la littérature, il existe très peu d'études sur les interventions visant à améliorer l'adhérence en transplantation rénale. Les études retrouvées ont souvent une qualité méthodologique limitée avec des effectifs de patients faibles, une absence de suivi après les interventions (pas d'évaluation de la persistance de l'intervention) et/ou des biais importants (non-randomisé, non-comparatif). Certaines études n'évaluent pas l'adhérence au moment de l'inclusion et souvent, les soins standards reçus par le groupe contrôle ne sont pas clairement définis. Les interventions doivent permettre de diminuer l'impact clinique de la non-adhérence et améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, peu d'études ont intégré l'analyse des conséquences cliniques et aucune n'a évalué les conséquences cliniques à long terme (7,64,107). Une seule étude a montré un lien entre les interventions et des bénéfices cliniques (diminution de la réhospitalisation) (105). Les données montrent généralement que les interventions améliorent l'adhérence thérapeutique, même si cette amélioration reste de faible ampleur (7,64,107,108). Cependant, en raison des différentes méthodes de mesure utilisées et des seuils de non-adhérence variables, ces résultats sont à utiliser avec précaution. Il est donc essentiel d'augmenter la qualité des études en favorisant des essais randomisés contrôlés avec une consolidation de la méthodologie, afin de montrer l'intérêt des interventions pour l'amélioration de l'adhérence et des conséquences cliniques à long terme. La revue bibliographique des interventions pour améliorer l'adhérence est présentée en Tableau XI.

Les interventions étudiées ne sont pas nombreuses et sont très hétérogènes, il est donc difficile de définir une recommandation unique pour améliorer l'adhérence. Cependant, certains éléments nécessaires ont été identifiés, comme la nécessité d'une prise en charge multidimensionnelle, c'est à dire associant au moins deux catégories d'interventions (éducative/cognitive, conseil/comportementale et psychologique/affective). Par exemple, le fait d'associer une approche éducative et comportementale permet de favoriser l'amélioration de l'adhérence (7,64,107). Il est également essentiel que l'intervention soit individualisée en fonction des caractéristiques du patient (croyances, connaissances, pathologies associées) mais aussi de son type de non-adhérence (intentionnelle ou non). Ces interventions individualisées permettent d'intégrer le patient dans sa prise en charge favorisant ainsi un rôle actif, et une amélioration de l'adhérence. Lorsqu'on demande aux patients ce qu'ils trouvent le plus utile, ils citent l'analyse rétrospective de leur propre observance (ex : l'historique d'un pilulier électronique) (107). Une méta-analyse récente montre que l'analyse rétrospective par le patient est le composant le plus puissant des interventions multidimensionnelles dans les populations de malades chroniques (109). Ceci est cohérent avec la notion d'interventions individualisées. Dans le cas de la non-adhérence accidentelle, il est possible que l'intervention consiste à aider le patient à mettre lui-même en place les méthodes nécessaires à l'amélioration de son adhérence. Cedillo-Galindo et al. ont montré que les stratégies les plus utilisées par les patients étaient l'utilisation d'une alarme sur le téléphone (15,3%) ou sur un réveil (9,0%), d'un calendrier (5,6%), la prise des médicaments pendant le repas (5,1%), ou de mettre les traitements en évidence sur la table (2,3%) (110). Les interventions "intensives" avec plusieurs sessions et des périodes d'intervention plus longues ont montré de meilleurs résultats pour améliorer l'adhérence (7,64,82). Dans la littérature, la période d'intervention est en général au minimum de 3 à 6 mois. Dans une revue systématique de 2017, Nevins et al. ont suggéré que les interventions devaient être maintenues tout au long de la durée du traitement et intégrées dans la pratique des soins courants (107). Enfin, Low et al., dans une revue systématique de 2015, ont montré que les interventions réalisées étaient généralement des interventions-patient (64). Ils ont rappelé la nécessité de réaliser des interventions à d'autres niveaux (micro, méso, macro) afin d'améliorer l'adhérence des patients. À notre connaissance, une seule étude a analysé l'impact d'une macro-intervention (traitements obtenus gratuitement) et n'a pas réussi à montrer d'amélioration de l'adhérence (111).

Tableau XI. Revue bibliographique des interventions pour améliorer l'adhérence thérapeutique en transplantation rénale

	Population / étude	Adhérence : mesure et incidence	Méthode amélioration adhérence	Résultats / conclusion
Low et al. 2015(64)	<p>Revue systématique jusqu'en novembre 2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 études prospectives comparatives</li> <li>- 2 études rétrospectives</li> <li>- 2 études prospectives non-comparatives</li> </ul> <p>- Origines : US (n=9), UK (n=2) et belge (n=1)</p> <p>- n= 2 avec calcul d'effectif préalable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MEMS (n=6) [seuils NA :&lt; 85%, &lt; 98%]</li> <li>- Comptage des comprimés (n=1)</li> <li>- Suivi des délivrances (n=4) [seuils NA &lt; 80%]</li> <li>- Concentrations plasmatiques (n=3)</li> </ul>	<p><b>- Interventions des études prospectives comparatives :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Comportementales (n=4) : <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; n=3 : pas d'amélioration de l'adhérence [EM, simplification du traitement par tacrolimus et MEMS avec analyse rétroactive par le patient de son adhérence]</li> <li>&gt;n=1 avec amélioration de l'adhérence à 3 mois d'intervention (&gt;85% vs &lt;60%) [pilulier+dispositif de rappel+dispositif d'auto-mesure de la tension]</li> </ul> </li> <li>. Comportementale/éducative (n=5) <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; n=3 : individualisées avec amélioration de l'adhérence (I+ : 88%- 96,1% vs I- : 77%-81,6% ) [un contrat comportemental, un plan d'auto-amélioration et une session de conseils sur le médicament]</li> <li>&gt; n=2 : pas d'amélioration de l'adhérence</li> <li>&gt; toutes les interventions ≥ 6 mois en ciblant plusieurs FdR de NA (comportement, niveau d'alphabétisation, émotion) [instructions de prises en accord avec mode de vie, bénéfices de l'adhérence et conséquences de NA, encouragés à contacter le pharmacien en cas de questions]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>- Autres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Prospectives non-comparatives (n=2) <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; aide financière seule n'améliore pas l'adhérence au traitement à un an (&lt;50%)</li> </ul> </li> <li>. Rétrospectives (n=2) <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; n=1 : pas d'amélioration de l'adhérence [programme pharmaceutique : comportemental-affectif-financier]</li> <li>&gt;n=1 : amélioration de l'adhérence et diminution des dépenses de santé de 3000\$/an [programme pharmaceutique : informationnel-comportemental-affectif]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>- Conclusions :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Durées d'interventions ≥ 3 mois</li> <li>&gt; Qualité méthodologique des études faible : 16% à 80,5%</li> <li>&gt; Pour améliorer l'adhérence : interventions individualisées multidimensionnelles (comportementales+émotionnelles+éducatives) avec une participation active du patient</li> </ul>	

<p>Mathes et al. 2017 (7)</p>	<p>Revue systématique jusqu'en mai 2016 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 essais contrôlés randomisés</li> <li>- 1 essai contrôlé non-randomisé</li> <li>- 3 études rétrospectives</li> </ul> <p>- Origines : US (n=6), Eur (n=4 dont 1 Fr), Brésil (n=1) et NR (n=1)</p> <p>- Population pédiatrique (n=2) et mixte (n=1)</p> <p>- Effectifs de patients &lt; 30 (n=4)</p> <p>- Exclusion des études sans groupe contrôle et des études comparant deux types de régimes médicamenteux (1x/j vs 2x/j)</p> <p>- 5 études communes avec Low et al. 2015</p>	<p>≥2 méthodes de mesure (n=4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentrations plasmatiques en IS (n=5) [moyenne du SD, proportions des concentrations dans les cibles, moyenne des concentrations]</li> <li>- Questionnaire (n=3) [ITAS, Morisky, questionnaire interne]</li> <li>- Suivi des délivrances (n=3) [périodes de 60 jours sans traitement, moyenne des doses prises, NA si &lt;80% doses prises]</li> <li>- EM (n=3) [NA si ≥1 DH ou &lt;98% des doses prises, amélioration de l'adhérence, proportion des jours avec nombre de doses juste, moyenne des doses prises, NA si &lt;80% des doses quotidiennes prises, si &lt;90% des doses prises, si &lt;80% des prises décalées, si DH&gt;0]</li> <li>- Comptage des comprimés (n=2) [moyenne des doses prises, NA si &lt;90% des doses prises]</li> <li>- Rapporté par le patient (n=1) [&gt;0 prise ratée dans les deux semaines]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparaison : I+ vs intervention moins intense (n=5) I+ vs soins courants (n=7)</li> <li>- Durée des interventions : 8 semaines à 1 an</li> <li>- Durée suivi &gt; durée intervention (n=3)</li> <li>- La plupart des interventions : éducationnelles et/ou comportementales (ciblage de NA intentionnelle surtout)</li> <li>- Système de rappel électronique (n=1) (ciblage de NA non-intentionnelle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adhérence améliorée suite aux interventions (n=11)</li> <li>- Faible augmentation de l'adhérence (patients I- recevant les interventions de soins courants, exclusion des patients avec NA importante)</li> <li>- Les interventions multidimensionnelles (éducationnelles et comportementales) ont montré des effets plus importants</li> <li>- Augmentation des effets de l'intervention pour les études avec une approche individualisée (barrières à l'adhérence, analyse avec le patient de son adhérence) et avec des interventions plus intensives (plus de sessions, période d'intervention plus longue)</li> <li>- Adhérence à l'inclusion définie seulement pour n=3</li> <li>- Effectifs faibles, biais importants, méthodes de mesures non-validées et absence de suivi après les interventions (pas d'évaluation de la persistance de l'intervention) : remise en cause de l'effet bénéfique important pour le patient</li> </ul>
-------------------------------	--	---	--	--

<p>Nevins et al. 2017 (107)</p>	<p>Revue systématique de 2000 à 2017 (n=13)</p> <p>Comparaison avec la revue de Mathes et al. (7) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 études en commun</li> <li>- 3 études différentes (essais contrôlés randomisés) :</li> <li>. Kuypers et al. 2013 (112) : n=219</li> <li>. Cukor et al. 2017 (113) : n=33</li> <li>. Reese et al. 2017 (114) : n=117</li> </ul>	<p>n=10 : idem Mathes et al.</p> <p>3 études différentes de Mathes et al. :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kuypers et al. 2013 (Belgique) :</li> <li>&gt; Adhérence : EM [proportion des doses prises, proportion de doses non-décalées]</li> <li>&gt; Intervention : 6 mois / suivi : 9 mois (commence 3 mois avant)</li> <li>&gt; « switch » tacrolimus LI en LP</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cukor et al. (US) :</li> <li>&gt; Adhérence : comptage des comprimés rapporté par le patient [proportion des comprimés pris] + concentrations plasmatiques</li> <li>&gt; Intervention : 2 semaines / suivi : 4 semaines</li> <li>&gt; 2x2h avec 2 psychologues : thérapie comportementale cognitive + entretien motivationnel sur les obstacles et motivations à l'adhérence</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reese et al. 2017 (US) :</li> <li>&gt; Adhérence : EM sur les 3 derniers mois [proportion des jours avec nombre de doses juste] + concentrations plasmatiques sur 6 mois [CV] + NA reportée par le patient à la fin de l'étude</li> <li>&gt; Intervention : 6 mois</li> <li>&gt; EM avec alertes visuelles et sonores; messages et rappels par courrier électronique si besoin; appel du patient si NA diminue et transmission à l'équipe clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les interventions multidimensionnelles (éducationnelles et comportementales) ont montré des effets plus importants</li> <li>- Risque plus faible de rater et décaler les prises avec formes LP mais risque plus important d'avoir 24h sans traitement</li> <li>- Étude des conséquences cliniques (n=6) : une seule a montré une diminution de la réhospitalisation</li> <li>- Pas d'étude des conséquences cliniques au long terme et en général aucun lien montré entre l'intervention et des bénéfices cliniques (suivi et cours et effectifs faibles)</li> <li>- Interventions doivent être maintenues tout au long du traitement et donc être intégrées aux soins</li> </ul>
<p>Zhu et al. 2017 (108)</p>	<p>Revue systématique jusqu'à octobre 2016 et méta-analyse (n=8)</p> <p>Comparaison avec la revue de Mathes et al. (7) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 études en commun</li> <li>- 2 études différentes (essais contrôlés randomisés) :</li> <li>. McGillicuddy et al. 2013 (115) : n=19</li> <li>. Bessa et al. 2016 (116) : n=128</li> </ul>	<p>n = 6 : idem Mathes et al.</p> <p>2 études différentes de Mathes et al. :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- McGillicuddy et al. 2013 (US) :</li> <li>&gt; Adhérence : EM [NA si proportion des doses prises &lt; 0,85]</li> <li>&gt; Intervention 3 mois / suivi : 4 mois (commence 1 mois avant)</li> <li>&gt; EM avec alertes et autosurveillance de la tension (adhérence aux antihypertenseurs)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bessa et al. 2013 (Brésil) :</li> <li>&gt; Adhérence : CV des concentrations plasmatiques + BAASIS®</li> <li>&gt; Instructions pharmacien vs instructions infirmières pendant 3 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adhérence plus élevée pour les patients I+</li> <li>- Dans l'ensemble, les études incluses avaient une qualité acceptable pour la randomisation, les données manquantes et la sélection.</li> </ul>

<p>De Bleser et al. 2009 (101)</p>	<p>Revue systématique (rein, foie, cœur) jusqu'en août 2008 (n=12)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études prospectives (n=12)</li> <li>- Études Eur (n=4 dont 1 Fr) et US (n=8)</li> <li>- Études rein (n=7), foie (n=3) et cœur (n=2)</li> <li>- Effectifs : 18 à 110 patients</li> <li>- Qualité des études : faible (n=1), modérée (n=9) et forte (n=2)</li> </ul> <p>Comparaison avec la revue de Mathes et al (7) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 études en commun</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comptage des comprimés (n=4)</li> <li>- Concentrations plasmatiques en IS (n=4)</li> <li>- EM (n=3)</li> <li>- Suivi des délivrances (n=2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'intervention : 5 jours à 12 mois</li> <li>- Approche mixte avec au moins deux des trois dimensions (éducative/cognitive, conseil/comportementale et psychologique/affective) (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faiblesses méthodologiques : qualités d'études faibles, différentes mesures de NA utilisées, pas de définition claire des soins standards reçus par les patients, pas d'évaluation initiale de l'adhérence avant l'intervention, effectifs faibles.</li> <li>&gt; Essais randomisés contrôlés nécessaires en respectant les recommandations de consolidation de la méthodologie</li> <li>- Contenu des interventions : <ul style="list-style-type: none"> <li>. seulement 5 études significatives</li> <li>. la plupart ne sont pas individualisées</li> </ul> </li> <li>&gt; Combinaison d'interventions individualisées pour être efficace sur le long terme</li> </ul>
<p>Cedilgalindo et al. 2011 (110)</p>	<p>Étude rétrospective mexicaine n= 177</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi sur la 1<sup>ère</sup> année de transplantation</li> <li>- Patients adultes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adhérence rapportée par le patient</li> <li>- NA non-intentionnelle : manque de temps au travail (2%), et oubli de prendre ses traitements (2%)</li> <li>- NA intentionnelle : 16% (9% ont arrêté leur traitement pour une journée, et 0,5% pour 10 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention par le patient pour ne pas oublier ses traitements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Barrières à la prise du traitement (65%) : la pharmacie n'a pas les traitements (29%), modification de dose ou de traitement (24%) oubli (10%) et manque de temps (7%).</li> <li>- Stratégies les plus fréquentes pour prendre les traitements : alarme de téléphone (15%) ou de réveil (9%), planning (6%), prise du traitement associé au repas (5%), livret de suivi (2%) et médicaments visibles sur la table (3%)</li> </ul>

CV : coefficient de variation ; DH : *drug holidays* ; EM : *Electronic monitoring devices*; FdR : facteur de risque ; I+ : patients ayant bénéficié des interventions ; I- : patients du groupe contrôle ; IS : immunosuppresseurs ; ITAS : *Immunosuppressant therapy adherence scale* ; LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; MEMS : *Medication Events Monitoring System* ; NA : non-adhérence ; NR : non-renseigné ; SD : écart-type ; UK : Royaume-uni ; US : Etats-Unis

#### **4. Contexte du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Bordeaux**

Les patients participent en pré-transplantation à des ateliers visant à leur faire découvrir le principe des traitements immunosuppresseurs et l'importance de leur prise régulière. Après la transplantation, tous les patients font l'objet d'un entretien informatif réalisé avant la sortie d'hospitalisation par un interne en pharmacie. Cet entretien se décompose en trois parties. La 1<sup>ère</sup> vise à faire découvrir au patient les traitements immunosuppresseurs qu'il doit prendre, leur rôle, et leurs posologies. La 2<sup>ème</sup> partie explique les effets indésirables de ces médicaments, ainsi que les recommandations et thérapies associées. Enfin, la 3<sup>ème</sup> partie présente les conseils de surveillance et l'organisation du suivi post-hospitalisation. Pendant les trois premiers mois post-transplantation, un suivi régulier par le médecin est assuré en ambulatoire, à raison d'une consultation hebdomadaire. Au-delà de trois mois, les consultations sont plus espacées, d'abord bimensuelles jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de transplantation puis tous les mois et enfin, une consultation annuelle ou biannuelle après la 1<sup>ère</sup> année de transplantation. On sait que l'adhérence au traitement diminue avec l'âge de la transplantation et commence à se déclarer dans les premiers mois post-transplantation (49,62). Ce phénomène s'explique en partie par l'effet "blouse blanche" qui entraîne une augmentation de l'adhérence pendant plusieurs jours après une consultation médicale avant de diminuer progressivement pour retomber à son niveau antérieur au bout d'un mois (95). Avec l'espacement des consultations médicales, l'effet "blouse blanche" diminue et donc l'adhérence également. Une étude française réalisée sur 8 centres transplantateurs de 2006 à 2009 (dont le CHRU de Bordeaux) a montré une prévalence de non-adhérence de 17,3%, 24,1% et 30,7% respectivement à 3 mois, 6 mois, et un an post-transplantation.

Afin d'améliorer cette adhérence au traitement immunosuppresseur, il est essentiel de pouvoir la mesurer à l'aide d'outils simples et utilisables dans la pratique des soins courants. Le DP, présenté précédemment, pourrait être utilisé dans cet objectif en permettant le suivi des dispensations des médicaments. Les registres officinaux ont été étudiés pour la mesure de l'adhérence pour d'autres pathologies et semblent liés aux mesures par MEMS (117). Les informations contenues dans les logiciels de gestion officinaux pourraient donc également être une alternative aux méthodes de mesures actuelles. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans la mesure de l'adhérence par l'utilisation de ces outils. Il a également un rôle à jouer pour améliorer et maintenir un bon niveau d'adhérence des patients. L'adhérence diminuant dès les premiers mois post-transplantation, un suivi par un pharmacien à travers des entretiens avec le patient pourrait diminuer le risque de non-adhérence.



**PARTIE II : MESURE DE L'ADHÉRENCE  
THÉRAPEUTIQUE ET INTÉRÊT DE  
L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE CHEZ  
LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL  
RÉCENT**

# I. Introduction

Au CHRU de Bordeaux, l'activité de transplantation rénale est en constante augmentation (128 en 2010, 152 en 2014, 191 en 2017). La mesure de l'adhérence thérapeutique et les interventions pour l'améliorer ne font pas parti du suivi des patients transplantés rénaux.

## *Mesure de l'adhérence thérapeutique*

Dans la pratique clinique courante, les méthodes de mesures les plus souvent utilisées sont le dosage des concentrations plasmatiques en immunosuppresseurs, les questionnaires, et l'estimation par le clinicien mais ces méthodes comportent toutes des biais importants. Dans les études cliniques, on retrouve des mesures par MEMS (difficile à mettre en œuvre en routine en raison d'un coût important) et par le suivi des dispensations des traitements. Cette dernière méthode a montré son efficacité à plusieurs reprises en démontrant l'association entre la non-adhérence et la perte du transplant (65–68). Cependant, elle nécessite l'accès à une base de données informatique exhaustive pour tous les patients (assurance maladie, données officinales), ce qui explique l'analyse rétrospective des données pour la plupart des études. Il est essentiel de pouvoir mesurer l'adhérence dans la pratique des soins courants mais ce suivi des dispensations semble difficile en routine. En France, le DP répertorie les délivrances des médicaments pour plus de 37 millions de patients. Ce DP permet au pharmacien d'accéder simplement aux délivrances du patient des quatre derniers mois. Il pourrait permettre le suivi des dispensations des médicaments au patient. Les logiciels de gestion officinaux (LGO) pourraient également être une alternative aux méthodes de mesure actuelles (117).

Notre hypothèse a donc été que le DP et les LGO pourraient être des outils simples de mesure de l'adhérence dans la pratique des soins courants chez les patients transplantés d'un rein.

## *Intérêt d'un entretien pharmaceutique*

Les pharmaciens cliniciens sont impliqués dans le suivi des patients transplantés pour la gestion de leur traitement immunosuppresseur. Ils ont un rôle à jouer sur l'éducation du patient concernant ses traitements, la détection d'interactions médicamenteuses, et les conseils à propos de la gestion des effets indésirables. Les pharmaciens hospitaliers et officinaux doivent être en lien pour permettre un suivi optimal du patient. Le développement des entretiens pharmaceutiques avec les patients transplantés fait partie de l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse de l'arrêté du 6 avril 2011. Les entretiens et les "Pharmaceutical Care" ont montré un bénéfice sur l'adhérence au traitement, sur la ré-hospitalisation, et sur la diminution des dépenses de santé (102,104–106). Mais leur contenu et leur déroulement sont très variables dans la littérature. Actuellement, en transplantation pulmonaire au CHU de Bordeaux, des entretiens pharmaceutiques sont réalisés à plusieurs mois de la transplantation en mettant en œuvre des cartes de Barrows. Ces cartes font intervenir la prise de décision du patient. À l'origine, ces cartes étaient utilisées pour évaluer des étudiants en médecine sur la prise de décisions cliniques (118). Elles confrontent la personne à différentes problématiques avec plusieurs actions possibles pour y répondre. Une conséquence est associée à chaque action, permettant ainsi au patient de déterminer le

choix le plus adapté. Cette méthode permet de connaître sa perception et ses réactions face à différentes situations présentées en le rendant acteur de sa prise en charge. Cette méthode a montré son intérêt pour améliorer la prise de décision du patient et diminuer les dépenses de santé chez des patients traités par immunosuppresseurs (119). L'adhérence au traitement diminuant avec le délai post-transplantation et débutant dès les premiers mois, cette prise en charge doit débiter au plus tôt (49,62).

Nous avons donc émis l'hypothèse qu'un entretien pharmaceutique entre 4 et 12 mois post-transplantation mettant en œuvre des cartes de Barrows permettrait de consolider l'accompagnement initial du patient transplanté et d'améliorer son adhérence au traitement immunosuppresseur.

Les objectifs de cette étude ont donc été de :

- 1/ Évaluer la pertinence du DP et des LGO pour la mesure de l'adhérence thérapeutique,
- 2/ Évaluer l'impact d'un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique entre 4 et 12 mois post-transplantation rénale.

## **II. Matériel et Méthode**

### **1. Schéma de la recherche**

C'est une étude prospective réalisée sur des patients entre 4 et 12 mois post-transplantation rénale. Il s'agit d'une étude comparative séquentielle réalisée dans le cadre de la pratique des soins courants.

Les deux groupes de patients inclus sur deux périodes successives étaient :

- *Groupe EP- (inclusions du 02/01/2018 au 31/01/2018) : patients témoins ayant pu participer à un programme d'éducation thérapeutique pré-transplantation et post-transplantation et à un entretien pharmaceutique post-transplantation.*
- *Groupe EP+ (inclusions du 01/02/2018 au 28/02/2018) : patients ayant en plus reçu un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique entre 4 et 12 mois post-transplantation rénale.*

Tous les patients entre 4 et 12 mois post-transplantation rénale traités par tacrolimus et venus en consultation au CHRU de Bordeaux entre le 2 janvier et le 28 février 2018 ont été inclus.

Les patients bénéficiant de l'aide d'une infirmière à domicile pour la préparation des piluliers et les patients sans traitement par tacrolimus ont été exclus de l'étude.

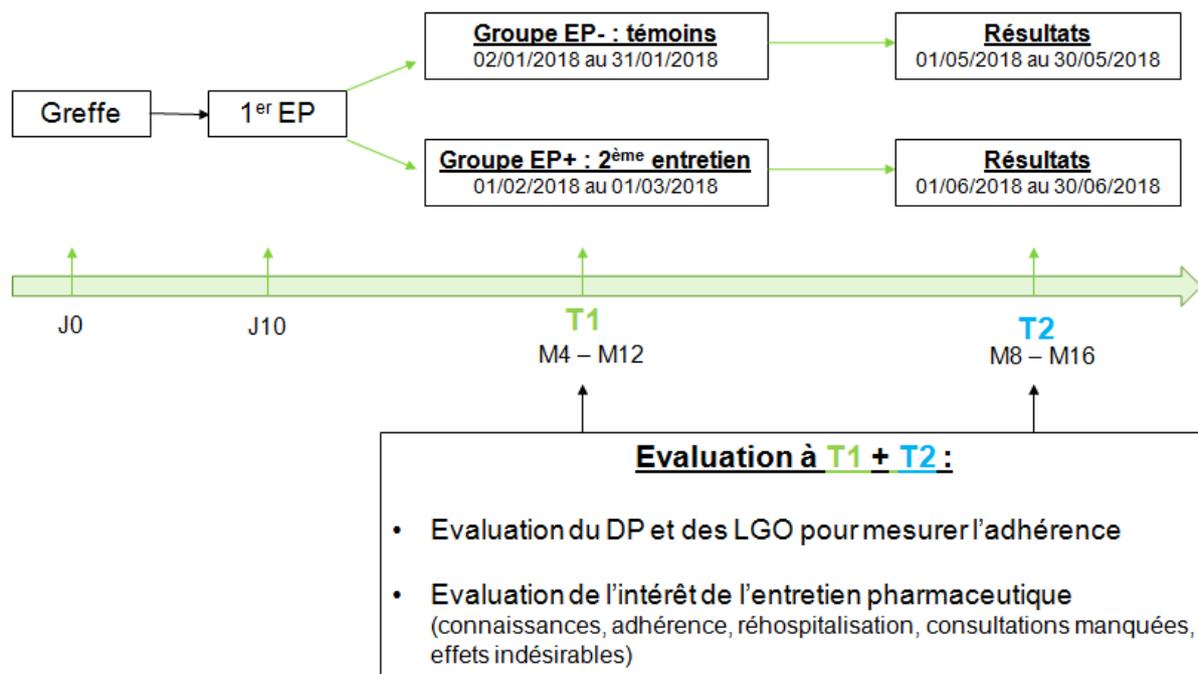


Figure 24. Schéma de la recherche

## 2. Données recueillies et critères de jugement

Les données ont été recueillies à partir du dossier-patient informatisé, du DP, des logiciels de gestion officinaux, et de questionnaires remplis par les patients.

### ○ Mesure de l'adhérence thérapeutique par le DP et les LGO

Le critère principal de jugement était la proportion de jours couverts par le traitement immunosuppresseur (PJC) calculé à partir du DP et comparé au PJC calculé à partir des logiciels de gestions officinaux (LGO). Les données du DP ont été recueillies par lecture de la carte Vitale du patient juste avant la consultation avec le néphrologue. Pour chaque patient, les délivrances des traitements des quatre derniers mois ont été analysées afin de récupérer les données relatives au traitement immunosuppresseur étudié (dosage, quantité, date de délivrance). Les données des LGO ont été obtenues en contactant les pharmacies d'officine de chacun des patients à la fin de l'étude. Pour chaque patient, les données (depuis la transplantation rénale) relatives au traitement immunosuppresseur étudié ont été transmises (dosage, quantité, date de délivrance).

Les PJC ont été calculés à partir des délivrances d'une molécule du traitement immunosuppresseur, en prenant en compte les périodes d'hospitalisation du patient (traitement personnel non-utilisé), les différents changements de posologie du traitement sur la période étudiée, et les reliquats de médicaments d'un mois à l'autre. Les PJC ont été calculés à T1 et à T2.

### ○ **Autres mesures de l'adhérence thérapeutique utilisées**

Les autres méthodes de mesures de l'adhérence utilisées ont été le coefficient de variation de la tacrolémie (CV) (120), la proportion de valeurs de tacrolémie > 5ng/mL (%Tac>5) (121), et le questionnaire de Morisky (QM) (40).

Le CV a été calculé selon l'équation suivante :

$$CV = \frac{S}{\bar{x}} * 100\% \quad \text{avec S l'écart type standard et } \bar{x} \text{ la moyenne}$$

Un minimum de trois valeurs de concentrations plasmatiques était requis pour calculer le CV. Les concentrations plasmatiques en tacrolimus ont toutes été mesurées dans le même laboratoire de pharmacologie du CHRU de Bordeaux. Le questionnaire de Morisky est un questionnaire d'observance à quatre questions utilisé à l'origine pour les patients traités par antihypertenseurs. Nous avons traduit en français le modèle utilisé depuis 1986 (Annexe 10). Chaque réponse positive du patient est cotée par 1 point. Les patients les moins adhérents sont ceux qui ont le score le plus élevé.

### ○ **Définitions de la non-adhérence utilisées dans l'étude**

L'adhérence a dans un premier temps été évaluée en utilisant les variables continues (PJC, CV, %Tac>5, et score du QM). Dans un deuxième temps, l'adhérence a été évaluée en classant chaque patient en "adhérent" ou "non-adhérent". Les seuils de non-adhérence ont été fixés en accord avec la littérature : CV>30% (122) et score du QM > 0 (45). Les seuils du PJC sont très variables dans la littérature (<80%-98%) (65,68,123). Nous avons choisi un seuil de non-adhérence défini par PJC<90%. À notre connaissance aucune étude n'a utilisé le %Tac>5 pour la mesure de l'adhérence. Nous avons donc fixé un seuil de non-adhérence défini par le 25<sup>ème</sup> percentile de notre population sur le %Tac>5 (<96%) entre la transplantation et la fin de l'étude.

## **3. Analyse des facteurs liés à la non-adhérence définie par la PJC**

Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction du PJC : adhérents (PJC>90%) et non-adhérents (PJC<90%). Les données suivantes ont été recueillies à l'inclusion : les données démographiques (âge, sexe), les traitements et antécédents médicaux (médicaments immunosuppresseurs, nombre de traitements par jour, antécédents de traitements de suppléance), le mode de vie, l'activité professionnelle et le niveau d'étude, les pathologies psychiatriques, l'âge de la transplantation, et la participation ou non aux ateliers thérapeutiques.

Les critères d'évaluation étaient : les mesures d'adhérence présentées précédemment, le recueil des effets indésirables à partir d'un questionnaire rempli par le patient (Annexe 11), un questionnaire de connaissances élaboré au CHU de Bordeaux, le nombre de consultations manquées, et le taux de réhospitalisation. Les critères d'évaluation ont tous été relevés à T1 et à T2. Le questionnaire de connaissance comprenait 18 questions (9 questions ouvertes, 9 questions vrai/faux) sur les connaissances des médicaments immunosuppresseurs (nom,

posologie, rôle, suivi thérapeutique) et les conseils et thérapies associées (interactions, risque infectieux, risque carcinogène, autosurveillance) en transplantation rénale (Annexe 12).

#### **4. Entretien pharmaceutique**

##### **○ Déroulement et contenu de l'entretien**

L'entretien pharmaceutique multidimensionnel, d'une durée de 30 minutes, a fait intervenir un aspect comportemental et éducationnel par le développement de l'autogestion du patient. Il était axé sur l'utilisation des cartes de Barrows. Des cartes orientées sur le thème des traitements immunosuppresseurs et la transplantation rénale ont été conçues au CHU de Bordeaux par l'équipe de pharmacie clinique (Annexe 14). Le principe de cet outil est de présenter une carte "situation" au patient représentant une problématique qu'il pourrait rencontrer concernant son traitement immunosuppresseur ou sa pathologie. Ensuite, il doit choisir entre différentes cartes "comportement" pour répondre à cette problématique. Chaque carte comporte au recto un comportement différent, et son verso indique si c'est un choix adapté, partiellement adapté ou inadapté avec une explication associée. Cet instrument d'évaluation comporte habituellement entre 10 et 20 choix possibles parmi les cartes "comportement". Afin de simplifier l'entretien dans un contexte d'intervention en ambulatoire, le jeu de carte était constitué de 11 cartes "situation" avec 3 à 4 cartes "comportement" associées. Pour chaque situation, il y avait forcément au moins un comportement adapté, un partiellement adapté, et un non-adapté. Chaque comportement choisi par le patient a conduit à une discussion avec l'interne en pharmacie sur les raisons de ce choix et les conséquences éventuelles. L'entretien pharmaceutique a été réalisé pour le groupe EP+ à l'inclusion, après avoir évalué les patients selon les différents critères.

##### **○ Evaluation de l'intérêt de l'entretien pharmaceutique**

Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de la réalisation ou non de l'entretien pharmaceutique : EP+ et EP-. Les critères relevés et les critères d'évaluations étaient identiques à ceux présentés précédemment.

#### **5. Analyse statistique des données :**

L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel Graphpad Prism v8®. Le test de Fisher et le Chi deux ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, le test de Student a été utilisé pour les grands effectifs ( $n > 30$ ) et le test de Man-Whitney a été utilisé pour les petits effectifs ( $n < 30$ ) après confirmation par un test de normalité de Shapiro-Wilk négatif. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

### III. Résultats

#### 1. Population

92 patients ont été inclus dans cette étude entre le 2 janvier 2018 et le 28 février 2018. L'âge médian était de 57 ans (écart interquartile (EI) : [47 ; 65]) et les femmes représentaient 32,6% de la population (n=30). Parmi ces patients, 15 (16,3%) souffraient d'un trouble psychiatrique (troubles anxieux ou dépressifs, retard mental, troubles bipolaires), 64 avait un antécédent d'hémodialyse (69,6%) et 13 de dialyse péritonéale (14,1%). Au niveau socio-économique, 20 patients vivaient seuls (22,0%), 23 étaient au chômage (25,3%), et 44 patients (47,8%) avaient un niveau d'étude inférieur au baccalauréat. Enfin, 37 (40,2%) ont participé aux ateliers thérapeutiques post-transplantation et 58 (63,0%) utilisaient couramment un pilulier.

Au moment de l'inclusion, les patients étaient transplantés depuis 257 jours (médiane, EI : [182,5 ; 332,3]). Le nombre médian de lignes de traitement était de 10 (EI : [7 ; 13]). Tous les patients étaient traités par tacrolimus, dont 84 (91,3%) par une forme à libération prolongée. Les principaux immunosuppresseurs utilisés en association au tacrolimus étaient le mycophénolate (n=77, 83,7%) et les corticoïdes (n=64, 69,6%).

Un patient est décédé et un autre n'a pas pu être réévalué à T2 (pas de questionnaires ni de lecture du DP). Des résultats similaires ont été retrouvés à T2 (Tableau XII).

#### 2. Mesure de l'adhérence par la proportion de jours couverts par le traitement immunosuppresseur (LGO et DP)

Les molécules utilisées de préférence pour mesurer l'adhérence par la PJC ont été le mycophénolate (n=72, 78,3%) et les corticoïdes (n = 17, 18,4%). Ces deux traitements ont été choisis de préférence pour plusieurs critères : ils sont prescrit depuis la transplantation, ils n'ont pas ou très peu de modifications de posologie, et sont suivis par un grand nombre de patients. Pour les patients non traités par ces deux molécules, nous avons utilisé l'azathioprine, le tacrolimus, ou l'évérolimus.

##### *À l'inclusion*

À l'inclusion, 28 patients (30,4%) n'avaient pas de DP accessible (lecteur défectueux, carte vitale non présentée, DP non-ouvert) et 6 patients (6,5%) n'avaient pas la molécule étudiée présente sur le DP. Parmi les autres patients (n=58) la PJC médiane calculée était de 88,7% (EI : [72,4 ; 98,9]). La proportion de patients non-adhérents définie par une PJC mesurée à partir du DP < 90% était de 53,4% (n=31). Les logiciels de gestion officinaux ont pu être accessibles pour 100% des patients grâce à l'aide des pharmaciens officinaux. La PJC obtenue à partir des logiciels de gestion officinaux était de 100% (EI : [97,7 ; 100]) et la proportion de patients non-adhérents de 10,8% (n=10). En comparant les données du DP et des LGO, nous avons constaté que parmi les 58 patients ayant les données du DP accessibles, 34 (58,6%) avaient au moins une délivrance non-renseignée de la molécule étudiée (Tableau XIII).

Pour toutes les autres méthodes de mesure aucune donnée n'était manquante. Le CV médian était de 25,6% (EI : [20,3 ; 31,2]) et a déterminé une proportion de patients non-adhérents à 29,3% selon un seuil de CV>30%. Le % Tac>5 médian était de 100% (EI : [95,0 ; 100]). Le QM a identifié 20 patients non-adhérents (21,7%) : 14 patients ont oublié de prendre leur traitement et 9 l'ont pris en décalé (tableau XIV).

#### *Quatre mois après l'inclusion*

35 patients (38,9%) n'avaient pas de DP accessible (consultation téléphonique, carte vitale non présentée, DP non-ouvert) et 3 patients (3,3%) n'avaient pas la molécule étudiée présente sur le DP. Parmi les 52 autres, la PJC médiane calculée à partir du DP était de 98,3% (EI : [85,4 ; 100]) et la proportion de patients non-adhérent était de 30,8% (n=16). Il y avait au moins une délivrance non- renseignée pour 30 patients (57,7%).

La PJC médiane calculée à partir des LGO était de 100% (EI : [100 ; 100]) et les patients non-adhérents représentaient 6,6% (n=6). On a constaté une diminution de la proportion de non-adhérence pour le CV (14,6%) et le % Tac>5 (23,2%), mais ils n'ont pas pu être mesurés pour 10 patients en raison d'un nombre de dosages trop faibles (< 3). La non-adhérence mesurée par le QM était de 25,6% (oubli : 6,7% ; décalage de prise : 22,2%) (Tableau XIV).

*Tableau XII. Données démographiques, traitements et antécédents à T1 et T2*

	<b>Inclusion (T1)</b> n=92	<b>Inclusion + 4 mois (T2)</b> n=91*
<b>Âge<sup>a</sup></b>	57 [47 ; 65]	
<b>Femmes<sup>b</sup></b>	30 (32,6%)	29 (31,9%)
<b>Âge de la transplantation (jours)<sup>a</sup></b>	257 [182,5 ; 332,3]	382 [307 ; 468]
<b>Traitements anticalcineurines<sup>b</sup></b>		
Tacrolimus LP	84 (91,3%)	83 (91,2%)
Tacrolimus LI	8 (8,7%)	7 (7,7%)
Ciclosporine	0	1 (1,1%)
<b>Corticoïdes T1<sup>b</sup></b>	64 (69,6%)	62 (68,1%)
<b>Autres traitements immunosuppresseurs<sup>b</sup></b>		
Autres immunosuppresseurs	11 (12,0%)	14 (15,4%)
Mycophénolate	77 (83,7%)	73 (80,2%)
Aucun	4 (4,3%)	4 (4,4%)
<b>Anti-infectieux pneumocystose<sup>b</sup></b>		
Aucun	63 (68,5%)	91 (100%)
Cotrimoxazole	22 (23,9%)	
Pentamidine	7 (7,6%)	
<b>Nombre de lignes de traitement par jour<sup>a</sup></b>	10 [7 ; 13]	10 [8 ; 13]

LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile)

<sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

\* 1 donnée manquante

Tableau XIII. Accessibilité et exhaustivité du DP

	Inclusion (T1) n=92	Inclusion+4mois (T2) n=90 <sup>1</sup>
<b>Données inaccessibles<sup>b</sup></b>		
Lecteur défectueux à T1 /consultations téléphoniques à T2	15 (16,3%)	25 (27,8%)
CVi non présentée	9 (9,8%)	4 (4,4%)
DP non ouvert	4 (4,4%)	6 (6,7%)
<b>Total</b>	<b>28 (30,4%)</b>	<b>35 (38,9%)</b>
	n=64 <sup>2</sup>	n=55 <sup>3</sup>
<b>Proportion des délivrances renseignées sur le DP<sup>a</sup></b>	75,0 [50,0 ; 100]	80,0 [60,0 ; 100]
<b>Patients avec une ou plusieurs délivrances non renseignées sur le DP<sup>b</sup></b>		
1	18 (28,1%)	18 (32,7%)
2	10 (15,6%)	9 (16,4%)
≥ 3	12 (18,8%)	6 (10,9%)
<b>Total</b>	<b>40 (62,5%)</b>	<b>33 (60%)</b>

CVi : carte vitale ; DP : dossier pharmaceutique

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile)

<sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

<sup>1</sup>2 patients manquants <sup>2</sup>28 patients manquants <sup>3</sup>37 patients manquants

Tableau XIV. Adhérence thérapeutique de la population

	Inclusion (T1) n=58 <sup>1</sup>	Inclusion + 4 mois (T2) n=52 <sup>2</sup>
<b>PJC DP</b> (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	88,7 [72,4 ; 98,9]	98,3 [85,4 ; 100]
<b>PJC DP &lt; 90%</b> (%) <sup>b</sup>	31 (53,4%)	16 (30,8%)
	n=92	n=91 <sup>3</sup>
<b>PJC LGO</b> (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	100 [97,7 ; 100]	100 [100 ; 100]
<b>PJC LGO &lt; 90%</b> (%) <sup>b</sup>	10 (10,8%)	6 (6,6%)
	n=92	n=90 <sup>4</sup>
<b>Score du questionnaire de Morisky<sup>b</sup></b>		
0	72 (78,3%)	67 (74,4%)
1	17 (18,5%)	20 (22,2%)
2	3 (3,2%)	3 (3,3%)
<b>Oubli de prise<sup>b</sup></b>	14 (15,2%)	6 (6,7%)
<b>Décalage de prise<sup>b</sup></b>	9 (9,8%)	20 (22,2%)
	n=92	n=82 <sup>5</sup>
<b>CV</b> (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	25,6 [20,3 ; 31,2]	16,8 [9,9 ; 24,5]
<b>CV &gt; 0,3<sup>b</sup></b>	27 (29,3%)	12 (14,6%)
<b>%Tac&gt;5</b> (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	100 (95,0 ; 100)	100 (100 ; 100)
<b>%Tac&gt;5 &lt; 96%</b> <sup>b</sup>	30 (32,6%)	19 (23,2%)

CV : carte vitale ; DP : dossier pharmaceutique ; LGO : logiciels de gestion officinaux

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile) <sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

<sup>1</sup>34 patients manquants <sup>2</sup>40 patients manquants <sup>3</sup>1 patient manquant

<sup>4</sup>2 patients manquants <sup>5</sup>10 patients manquants

### Analyse des facteurs liés à la non-adhérence définie par la PJC

En fixant un seuil de non-adhérence < 90% pour la PJC-LGO, on a recherché les facteurs de risques de non-adhérence (Tableau XV). Les patients non-adhérents sont plus nombreux à avoir manqué au moins une consultation médicale (23,2% vs 66,7%, p=0,01) et à avoir eu au moins une réhospitalisation depuis la transplantation (65,9% vs 100%, p=0,05). Les patients non-adhérents avaient des oublis de prise plus important (12,3% vs 44,4% p=0,03) et un CV plus élevé que les patients adhérents (25,5% vs 32,0%, = 0,02).

Tableau XV. Comparaison des patients adhérents (PJC>90%) et non-adhérents (PJC<90%)

	PJC-LGO > 90%	PJC-LGO < 90%	p value
	n=82 <sup>1</sup>	n=9	
Âge (années) <sup>a</sup>	57 [47 ; 65]	54 [35 ; 71,5]	0,77
Femme <sup>b</sup>	26 (31,7%)	3 (33,3%)	>0,99
Âge transplantation (jours) <sup>a</sup>	381,5 [305,5 ; 468,3]	397,0 [342,0 ; 465,0]	0,76
Nombre de lignes de traitements par jour <sup>a</sup>	10 [8 ; 13]	9 [8 ; 11]	0,63
Trouble psychiatrique <sup>b</sup>	13 (15,8%)	2 (22,2%)	0,64
Traitement anxiolytique/antidépresseur <sup>b</sup>	17 (20,7%)	3 (33,3%)	0,4
2 <sup>ème</sup> transplantation <sup>b</sup>	12 (14,6%)	2 (22,2%)	0,6
Participation aux ateliers post-transplantation <sup>b</sup>	35 (42,7%)	2 (22,2%)	0,3
Antécédent d'hémodialyse <sup>b</sup>	57 (69,5%)	7 (77,8%)	0,72
Antécédent de dialyse péritonéale <sup>b</sup>	12 (14,6%)	1 (11,1%)	>0,99
Utilisation d'un pilulier <sup>b</sup>	50 (61,0%)	8 (88,9%)	0,15
<b>Mode de vie<sup>b</sup></b>			
couple	33 (40,2%)	5 (55,6%)	
famille	31 (37,8%)	2 (22,2%)	0,61
seul	18 (21,9%)	2 (22,2%)	
<b>Activité professionnelle<sup>b</sup></b>			
Oui	27 (32,9%)	4 (44,4%)	
chômage	21 (25,6%)	2 (22,2%)	0,78
retraite	34 (41,5%)	3 (33,3%)	
	n = 81 <sup>2</sup>	n=9	p value
<b>Niveau d'étude<sup>b</sup></b>			
<baccalauréat	44 (54,3%)	3 (33,3%)	0,23
≥baccalauréat	37 (45,7%)	6 (66,7%)	
	n=82 <sup>1</sup>	n=9	
Taux d'hospitalisation/mois post-TR (%) <sup>a</sup>	10,4 [24,8 ; 64,9]	18,8 [9,6 ; 28,1]	0,1
Au moins une réhospitalisation <sup>b</sup>	54 (65,9%)	9 (100%)	<b>0,05</b>
Au moins 1 consultation manquée depuis la TR <sup>b</sup>	19 (23,2%)	6 (66,7%)	<b>0,01</b>
	n = 81 <sup>2</sup>	n=9	p value
<b>Présence effets indésirables à T2<sup>b</sup></b>			
Aucun	34 (42,0%)	4 (44,4%)	
Peu à très peu gênant	31 (38,3%)	1 (11,2%)	0,14
Gênant à très gênant	16 (19,7%)	4 (44,4%)	
Score de connaissances (%) <sup>a</sup>	76,7 [65,8 ; 90,0]	80,0 [76,7 ; 93,3]	0,36
Score questionnaire Morisky T1+T2 > 0 <sup>b</sup>	25 (30,9%)	5 (55,6%)	0,14
Score Morisky oubli T1+T2 > 0 <sup>b</sup>	10 (12,3%)	4 (44,4%)	<b>0,03</b>
Score Morisky décalage de prise T1 + T2 > 0 <sup>b</sup>	20 (24,7%)	3 (33,3%)	0,69

Tableau XV (suite). Comparaison des patients adhérents (PJC>90%) et non-adhérents (PJC<90%)

	PJC-LGO > 90%	PJC-LGO < 90%	p value
	n=82 <sup>1</sup>	n=9	
CV (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	25,5 [20,6 ; 30,0]	32,0 [24,7 ; 36,6]	<b>0,02</b>
CV > 0,3 <sup>b</sup>	20 (24,7%)	6 (66,7%)	<b>0,01</b>
%Tac>5 (médiane, 25-75%) <sup>a</sup>	100 [95,6 ; 100]	100 [88,4 ; 100]	0,76
%Tac>5 < 96% <sup>b</sup>	28 (34,6%)	3 (33,3%)	>0,99

CV : coefficient de variation de la tacrolémie ; PJC-LGO : proportion de jours couverts calculés à partir des logiciels de gestion officinaux ; TR : transplantation rénale ; T1 : inclusion ; T2 quatre mois après l'inclusion ; %Tac>5 : proportion des valeurs de tacrolémie >5ng/mL

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile) <sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

<sup>1</sup>1 patient manquant <sup>2</sup>2 patients manquants

### 3. Impact de l'entretien pharmaceutique

Les deux groupes de patients (EP+ et EP-) étaient comparables à l'inclusion et quatre mois plus tard en termes de caractéristiques sociodémographiques, de traitements, et d'antécédents médicaux (Tableau XVI et XVII). Il n'y avait pas de différence en terme de consultations manquées, d'effets indésirables et de réhospitalisation à 90 jours (Tableau XVIII).

#### Adhérence

À l'inclusion, l'adhérence thérapeutique était comparable entre les deux groupes selon chacune des méthodes de mesure utilisée. Quatre mois plus tard, seul le questionnaire de Morisky a montré une différence d'adhérence : les décalages de prises étaient plus fréquents pour le groupe EP+ (33,3% vs 12,8%, p=0,02 ; tableau XVIII).

#### Connaissances

Les connaissances des patients n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes à l'inclusion. Ils avaient une bonne connaissance (>80% des patients avec une réponse correcte) sur le suivi thérapeutique et pharmacologique de leur traitement et sur les conséquences d'une mauvaise observance thérapeutique. Ils ne maîtrisaient pas (<40% des patients avec une réponse correcte) la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements après la prise, les médicaments et aliments contre-indiqués, et l'auto-surveillance.

À T2, les patients du groupe EP+ avaient un score total de connaissances supérieur aux patients du groupe EP- (83,3% vs 72,2%, p=0,001 ; tableau XVIII). Le groupe EP- avait des bonnes connaissances pour le risque carcinogène lié au soleil en plus des points déjà maîtrisés à l'inclusion. Le groupe EP+ a amélioré ses connaissances dans tous les domaines et il n'y avait plus de thème non-maîtrisé. Ils avaient une bonne connaissance concernant les risques infectieux et carcinogènes et l'utilisation du pilulier en plus des points déjà maîtrisés à l'inclusion.

Tableau XVI. Caractéristiques sociodémographiques et antécédents à l'inclusion

	EP+	EP-	p value
<b>Âge<sup>a</sup></b>	n = 44 59,5 [48 ; 65,7]	n = 48 55 ([43 ; 64,7]	0,16
<b>Femme<sup>b</sup></b>	15 (34,1 %) n = 43*	15 (31,2%) n = 48	0,83
<b>Mode de vie<sup>b</sup></b>			
couple	19 (44,2%)	19 (39,6%)	0,22
famille	12 (27,9%)	21 (43,8%)	
seul	12 (27,9%)	8 (16,7%)	
<b>Activité professionnelle<sup>b</sup></b>			
Oui	13 (30,2%)	18 (37,5%)	0,32
chômage	9 (20,9%)	14 (29,2%)	
retraite	21 (48,8%) n = 42**	16 (33,3%) n=48	
<b>Niveau d'étude<sup>b</sup></b>			
< Lycée	4 (9,5%)	10 (20,8%)	0,29
Lycée	16 (38,1%)	14 (29,2%)	
Bac à Bac+3	18 (42,9%)	16 (33,3%)	
> bac+3	4 (9,5%)	8 (16,7%)	
<b>Autres anti-infectieux<sup>b</sup></b>	4 (9,1%)	6 (12,5%)	0,74
<b>Nombre de lignes de traitement par jour<sup>a</sup></b>	10,0 [7,0 ; 12,75]	10,5 [7,3 ; 13,8]	0,67
<b>Trouble psychiatrique<sup>b</sup></b>	6 (13,6%)	9 (18,8%)	0,58
<b>Traitement anxiolytique/antidépresseur<sup>b</sup></b>	8 (18,2%)	11 (22,9%)	0,62
<b>2ème transplantation<sup>b</sup></b>	6 (13,6%)	8 (16,7%)	0,78
<b>Participation aux ateliers post-TR<sup>b</sup></b>	13 (29,5%)	24 (50,0%)	0,06
<b>Antécédent d'hémodialyse<sup>b</sup></b>	30 (68,2%)	34 (70,8%)	0,82
<b>Antécédent de dialyse péritonéale<sup>b</sup></b>	6 (13,6%)	7 (14,6%)	> 0,99
<b>Réhospitalisation à 90 jours post-TR<sup>b</sup></b>	21 (47,8%)	20 (41,7%)	0,39
<b>Utilisation d'un pilulier<sup>b</sup></b>	27 (61,4%)	31 (64,6%)	0,83

EP+ : patients ayant reçu un deuxième entretien pharmaceutique post-transplantation ; EP- : patients témoins ; TR : transplantation rénale

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile) <sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

\*1 patient manquant

\*\*2 patients manquants

Tableau XVII. Traitements à T1 et à T2

	Inclusion (T1)			Inclusion + 4 mois (T2)		
	EP+ n = 44	EP- n = 48	p value	EP+ n = 43*	EP- n = 48	p value
<b>Âge de la TR<sup>a</sup></b>	288 [182,5 ; 363,3]	249 [177,8 ; 326,0]	0,37	397 [304,0 ; 484,0]	377 [316,3 ; 463,8]	0,69
<b>Traitements anticalcineurines<sup>a</sup></b>						
Tacrolimus LP	40 (90,9 %)	44 (91,7 %)	0,99	39 (90,7%)	44 (91,7%)	0,83
Tacrolimus LI	4 (9,1 %)	4 (8,3 %)		3 (7,0%)	4 (8,3%)	
Ciclosporine	0	0	NS	1 (2,3%)	0	0,57
<b>Corticoïdes</b>	28 (63,6%)	36 (75,0%)	0,26	27 (62,8%)	35 (72,9%)	0,37
<b>Autres traitements immunosuppresseurs<sup>a</sup></b>						
Autres IS	6 (13,6%)	5 (10,4%)	0,6	7 (16,3%)	7 (14,6%)	0,65
Mycophénolate	37 (84,1%)	40 (83,3%)		35 (81,4%)	38 (79,2%)	
Aucun	1 (2,3%)	3 (6,3%)		1 (2,3%)	3 (6,3%)	
<b>Anti-infectieux PNC<sup>a</sup></b>						
Aucun	29 (65,9%)	34 (70,8%)	0,83	43 (100%)	48 (100%)	
Cotrimoxazole	11 (25,0%)	11 (22,9%)				
Pentamidine	4 (9,1%)	3 (6,3%)				

EP+ : patients ayant reçu un deuxième entretien pharmaceutique post-transplantation ; EP- : patients témoins ; IS : immunosuppresseurs ; LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée ; PNC : pneumocystose ; TR : transplantation rénale  
<sup>a</sup>variables qualitatives : effectif (%)

\*1 patient manquant

\*\*2 patients manquants

Tableau XVIII. Évaluation de l'impact de l'entretien pharmaceutique

	Inclusion (T1)			Inclusion + 4 mois (T2)		
	EP+	EP-	p value	EP+	EP-	p value
	n = 44	n = 48		n = 43 <sup>1</sup>	n = 48	
<b>Nombre de consultations manquées avant inclusion<sup>b</sup></b>				<b>Entre l'inclusion et T2</b>		
0	34 (77,3%)	37 (77,1%)	0,87	41 (95,3%)	44 (91,7%)	0,68
1	9 (20,5%)	9 (18,8%)		2 (4,7%)	4 (8,3%)	
>1	1 (2,3%)	2 (4,2%)		0	0	
<b>Réhospitalisation à 90 jours<sup>b</sup></b>				8 (19,0%)	12 (25,0%)	0,61
	n = 44	n = 48		n = 42 <sup>2</sup>	n = 48	
<b>Effets indésirables<sup>b</sup></b>						
Aucun	22 (50,0%)	16 (33,3%)	0,32	21 (50,0%)	17 (35,4%)	0,19
Très peu gênant	6 (13,6%)	11 (22,9%)		3 (7,1%)	10 (20,8%)	
Peu gênant	6 (13,6%)	11 (22,9%)		11 (26,2%)	8 (16,7%)	
Gênant	6 (13,6%)	8 (16,7%)		5 (11,9%)	9 (18,8%)	
Très gênant	4 (9,1%)	2 (4,2%)		2 (4,8%)	4 (8,3%)	
<b>Score de connaissances<sup>a</sup></b>	65,8 [55,0 ; 77,1]	73,3 [61,7 ; 80,0]	0,21	83,3 [74,8 ; 94,6]	72,2 [57,8 ; 85,0]	<b>0,001</b>
	n = 44	n = 48		n = 43 <sup>1</sup>	n = 48	
<b>PJC LGO<sup>a</sup></b>	100 [97,7 ; 100]	100 [97,6 ; 100]	0,59	100 [100 ; 100]	100 [100 ; 100]	0,89
<b>PJC LGO &lt; 90%<sup>b</sup></b>	7 (15,9%)	3 (6,3%)	0,18	2 (4,6%)	4 (8,3%)	0,68
	n = 44	n = 48		n = 36 <sup>3</sup>	n = 46 <sup>2</sup>	
<b>CV<sup>a</sup></b>	25,1 [19,8 ; 31,2]	25,7 [20,3 ; 31,0]	0,86	16,9 [10,8 ; 22,4]	16,6 [9,3 ; 25,0]	0,47
<b>CV T1 &gt; 0,3<sup>b</sup></b>	12 (27,3%)	15 (31,2%)	0,82	4 (11,1%)	8 (17,4%)	0,54
<b>%Tac&gt;5<sup>a</sup></b>	100 [95,0 ; 100]	100 [94,9 ; 100]	0,6	100 [83,3 ; 100]	100 [100 ; 100]	0,27
<b>%Tac&gt;5 &lt; 96%<sup>b</sup></b>	16 (36,4%)	14 (29,2%)	0,51	11 (30,6%)	8 (17,4%)	0,19
	n = 44	n = 48		n = 43 <sup>1</sup>	n = 48	
<b>Score de Morisky<sup>b</sup></b>						
0	33 (75,0%)	39 (81,3%)	0,55	28 (66,7%)	39 (81,2%)	0,28
1	10 (22,7%)	7 (14,6%)		12 (28,6%)	8 (16,7%)	
2	1 (2,3%)	2 (4,2%)		2 (4,7%)	1 (2,1%)	
<b>Oubli de prise<sup>b</sup></b>	6 (13,6%)	8 (16,7%)	0,78	2 (4,7%)	4 (8,3%)	0,68
<b>Décalage de prise<sup>b</sup></b>	6 (13,6%)	3 (6,3%)	0,3	14 (33,3%)	6 (12,8%)	<b>0,02</b>

CV : coefficient de variation de la tacrolémie ; EP+ : patients ayant reçu un deuxième entretien pharmaceutique post-transplantation ;

EP- : patients témoins ; LGO : logiciels de gestion officinaux ; % Tac>5 : proportion des valeurs de tacrolémie >5ng/mL

<sup>a</sup>variables quantitatives : médiane (écart interquartile) <sup>b</sup>variables qualitatives : effectif (%)

<sup>1</sup>1 patient manquant <sup>2</sup>2 patients manquants <sup>3</sup>8 patients manquants

## IV. Discussion

### *Le DP inadapté à la mesure de l'adhérence*

Notre étude a montré que le dossier pharmaceutique n'était pas un outil fiable pour mesurer l'adhérence thérapeutique en raison d'un nombre trop important de données manquantes. En excluant les causes intra-hospitalières évitables de non-accessibilité au DP (lecteur défectueux, consultations téléphoniques), on retrouve une accessibilité (carte vitale présentée) de 88,3% à T1 et 93,8% à T2. La disponibilité du DP (proportion de DP ouverts parmi les DP accessibles) était de 94,1% (T1) et 90,2% (T2). Ce résultat dans une population de patients transplantés est du même ordre que les résultats retrouvés chez des patients conciliés en service d'urgences (56).

Dans la littérature, l'exhaustivité du DP est environ de 90%, mais elle est étudiée dans le contexte de la conciliation médicamenteuse et est défini par la proportion des traitements du patient retrouvés au moins une fois sur le DP (56). Dans la mesure de l'adhérence, l'exhaustivité du DP est définie par la proportion des délivrances d'une molécule donnée retrouvées dans le DP. Nous avons montré que cette dernière était médiocre avec au moins une délivrance manquante pour 62,5% des patients à T1 et 60,0% des patients à T2. Après avoir recueilli l'avis des pharmaciens d'officines pour chacun des patients (n=92), les principales causes de ce manque d'exhaustivité sont la facturation des traitements sans utilisation de la CVi (36%), l'indisponibilité du serveur du DP au moment de la délivrance (27%), et l'oubli de la carte vitale par le patient (19%). La facturation sans utilisation de la CVi et l'oubli de la CVi par le patient peuvent s'expliquer par le contexte de la transplantation rénale. Les patients transplantés sont amenés à être régulièrement en contact avec leur pharmacien d'officine qui les suit dans leur pathologie et pour la commande de leurs traitements. Les patients étant bien connus des pharmaciens, ces derniers acceptent d'effectuer des facturations sans utiliser la CVi (oubli ou commande des traitements par téléphone).

En comparant les données obtenues par le DP et celles obtenues par les LGO, nous avons également constaté que le DP ne pouvait pas intégrer la notion de surstock de médicament. Le recul des données n'étant que de quatre mois, il aurait été possible que le patient possède déjà une quantité de médicament au début de l'analyse. Toute analyse du suivi des délivrances devrait commencer à la toute première délivrance des médicaments étudiés pour éviter ce biais de surstock.

### *Les LGO pour mesurer l'adhérence*

Nous avons montré que les LGO pourraient être un outil fiable de la mesure de l'adhérence car il est lié à d'autres mesures d'adhérence. Les données ont pu être obtenues pour 100% des patients et on a retrouvé un taux de non-adhérence de 10,8% (T1) et 6,6% (T2). Il est difficile de comparer ces données avec celles retrouvées dans la littérature en raison de la variabilité des méthodes de mesure, des seuils fixés et des populations étudiées (5,99). Parmi 3 études

mesurant l'adhérence par le suivi des délivrances les taux de non-adhérence retrouvés étaient de 23,1%, 25% et 33% pour des seuils de non-adhérence fixés à 80%, 80% et 98% respectivement (65,67,68). Deux d'entre elles ont intégré une population pédiatrique, et il s'agissait de populations américaines avec un âge moyen de transplantation plus élevé. La non-adhérence plus faible dans notre étude peut s'expliquer par le fait que nos patients sont adultes, transplantés récents avec un suivi médical très régulier, et que le système de santé français permet la prise en charge complète des frais médicaux. La mesure de l'adhérence par le CV a retrouvé une non-adhérence de 29,3% (T1) et 14,6% (T2) et, par le %Tac>5, une non-adhérence de 32,6% (T1) et 23,2% (T2). L'étude de Belaiche et al. a montré une non-adhérence de 26% par la mesure du CV et le même seuil de non-adhérence sur une population française (124). Cependant, cette étude concernait seulement des patients à plus d'un an de la transplantation. À notre connaissance, le lien entre %Tac>5 et des conséquences cliniques défavorables a été montré mais aucune étude ne l'a utilisé pour mesurer l'adhérence (121). La variabilité plus importante à T1 est due à la recherche de la dose optimale de tacrolimus pour le patient. À T2, cette diminution de la variabilité peut s'expliquer par l'âge de transplantation plus faible dans notre étude avec des dosages plasmatiques réguliers permettant de diminuer le risque de variation importante de la tacrolémie. Le questionnaire de Morisky a montré une non-adhérence de 21,7% (T1) et 25,6% (T2). L'étude de Couzi et al. mesurant l'adhérence par le QM dans 8 centres transplantateurs français a montré une non-adhérence de 17,3%, 24,1% et 30,7% à 3 mois, 6 mois et 12 mois post-transplantation respectivement (77). Nos résultats correspondent à ceux retrouvés par Couzi et al. et montrent la même tendance à l'augmentation de la non-adhérence avec l'âge de la transplantation.

En comparant les patients adhérents et non-adhérents définis par le calcul des PJC-LGO, on a constaté que la non-adhérence était liée à la réhospitalisation ( $p=0,05$ ) et aux consultations manquées ( $p=0,01$ ). Ces résultats sont confortés par l'étude de Taber et al. qui a montré que la non-adhérence aux consultations était fortement corrélée à la non-adhérence au traitement, et qu'elles étaient toutes deux prédictives de conséquences cliniques néfastes (66). Concernant les méthodes de mesure de l'adhérence, on a également constaté que les patients non-adhérents définis par la PJC-LGO avaient un score de Morisky plus important pour l'oubli des prises ( $p=0,03$ ) et, un coefficient de variation ( $p=0,02$ ) et une proportion de patients avec un CV>0,3 plus élevés ( $p=0,01$ ). L'augmentation de la variabilité des concentrations en tacrolimus, notamment un CV>0,3, a montré des conséquences cliniques graves pour le patient (*dnDSA*, rejet de greffe, et diminution de la survie du transplant) (122,125). La PJC calculée à partir des LGO pourrait donc être un outil de mesure de la non-adhérence et pourrait prévenir certaines complications cliniques.

#### *Amélioration des connaissances des patients par l'entretien pharmaceutique*

L'étude a montré une amélioration des connaissances d'environ 25% concernant les traitements, pour les patients ayant reçu un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique post-transplantation ( $p=0,001$ ). Au départ, les thématiques les moins bien maîtrisées (<30% des patients) étaient la conduite à tenir en cas d'oubli de prise, de vomissements et l'auto-surveillance. Après l'entretien pharmaceutique chaque thématique était mieux maîtrisée et chacune par plus de la moitié des patients. Les améliorations les plus importantes de connaissances (>25% de

patients en plus maîtrisant la thématique) concernaient les thèmes les moins maîtrisés au départ (conduite à tenir en cas d'oubli de prise, de vomissements, l'utilisation du pilulier, l'autosurveillance et les interactions). La thématique la mieux maîtrisée par les deux groupes de patients était les conséquences d'une mauvaise observance au traitement médicamenteux (>90%). On peut donc en conclure que la non-adhérence n'est pas liée à une méconnaissance de ses conséquences cliniques.

Cet entretien a permis une amélioration des connaissances de façon durable avec un recul de quatre mois. Serper et al. ont montré qu'une meilleure connaissance des traitements de la part des patients réduisait le nombre de réhospitalisations post-transplantations hépatiques (126). L'amélioration des connaissances conduit à une population plus informée et donc plus vigilante concernant sa pathologie.

#### *Entretien pharmaceutique et augmentation du décalage des prises*

Les patients ayant bénéficié d'un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique post-transplantation ont décalé leurs prises plus souvent. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que le groupe EP+ avait déjà une tendance à un décalage des prises plus important que le groupe EP- à l'inclusion (13,6% vs 6,3%, p=0,3). Ensuite, lors de l'entretien pharmaceutique, une thématique traitait de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise, expliquant que le traitement pouvait être pris dans les 6 ou 12 heures suivant l'heure habituelle face à cette situation. Cette notion est à réserver aux oublis de prise, qui doivent être exceptionnels, mais il est possible que certains patients y aient associé l'idée que le décalage des prises régulier est tolérable. Les patients du groupe EP+ ont d'ailleurs bien assimilé la notion à connaître en cas d'oubli (6,8% à T1 vs 57,1% à T2).

Il faudrait donc présenter la situation différemment au cours de l'entretien en insistant sur les conséquences éventuelles d'oublis répétés mais aussi du décalage régulier des prises. Cependant, à notre connaissance aucune étude n'a montré de conséquences cliniques défavorables liées au décalage de prises des médicaments.

#### *L'entretien pharmaceutique n'améliore pas l'adhérence au traitement*

Nous n'avons pas réussi à montrer d'amélioration de l'adhérence chez les patients du groupe EP+ par rapport aux patients du groupe EP-. D'abord, notre population montrait une adhérence élevée par rapport aux données de la littérature. Sur notre population de transplantés récents, adulte, il est donc plus difficile de mettre en évidence une différence d'adhérence si le groupe témoin est déjà très adhérent. De plus, les patients du groupe EP- ont eu tendance à participer plus aux ateliers thérapeutiques post-transplantation que les patients EP+ (29,5% vs 50,0%, p = 0,06). Une évaluation sur une population plus à distance de la transplantation serait nécessaire. Concernant le contenu de l'entretien pharmaceutique, il était similaire pour tous les patients. Une intervention individualisée en fonction des caractéristiques du patient (croyances, connaissances, pathologies associées) mais aussi de son type de non-adhérence (volontaire ou non) permet une approche plus pertinente de la non-adhérence (101). Enfin, notre approche avec un entretien pharmaceutique unique n'a pas permis d'obtenir des résultats optimaux. Même si leur mise en place est plus complexe, les

interventions répétées sur de plus longues périodes ont montré de meilleurs résultats pour améliorer l'adhérence (7) (60). Dans une revue systématique de 2017, Nevins et al. ont suggéré que les interventions devaient être maintenues tout au long de la durée du traitement et qu'elles soient intégrées dans la pratique des soins courants (107).

### *Limites de l'étude*

La mesure de l'adhérence par la PJC calculé à partir des LGO peut être biaisée si le patient va chercher ses médicaments dans une autre officine dont nous n'avons pas connaissance. Ce phénomène reste très limité en raison de l'indisponibilité régulière de ces traitements dans les pharmacies qui doivent les commander spécifiquement pour un patient. De plus, il a été demandé aux patients de nous signaler tout changement de pharmacie. Aucune méthode de mesure de l'adhérence n'est fiable à 100%, donc le PJC calculé par LGO ne devrait pas être utilisé seul, mais associé à une ou deux autres mesures de l'adhérence (questionnaires, dosage des concentration plasmatiques) afin de déterminer l'adhérence avec plus de précision.

Le questionnaire de Morisky a été rempli par les patients, seuls puis rendu dans une enveloppe cachetée. À T2, certains patients n'ayant pas pu revenir en consultation, un entretien téléphonique a permis de les réévaluer. Le questionnaire de Morisky a donc été lu aux patients, ce qui peut influencer les réponses données.

Le questionnaire de connaissance est un questionnaire réalisé pour cette étude et inspiré de questionnaires utilisés par l'équipe de pharmacie clinique. Ces résultats ne peuvent donc pas être comparés aux données de la littérature.

Enfin, notre effectif de patients est très faible (n=82 et n=9) pour l'étude des facteurs liés à un PJC < 90% et relativement faible (n<50) pour l'évaluation de l'impact de l'entretien pharmaceutique. Il faut donc confirmer ces résultats dans une étude plus grande ampleur.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation du dossier pharmaceutique en tant qu'outil de mesure de l'adhérence aux traitements immunosuppresseurs n'avait à notre connaissance pas encore été étudiée. Cet outil présente d'importantes limites avec des données manquantes trop importantes et un recul insuffisant de quatre mois, et ne peut donc être considéré comme fiable pour mesurer l'adhérence. En revanche, le calcul de la proportion de jours couverts par le traitement à partir des logiciels de gestion officinaux pourrait être un outil intéressant et semble lié à d'autres mesures d'adhérence (questionnaire de Morisky, coefficient de variation de la tacrolémie). Il serait intéressant d'intégrer cet outil pour une mesure de l'adhérence thérapeutique en routine afin de cibler les patients et la période pour lesquels une ou plusieurs interventions seraient nécessaires afin d'améliorer l'adhérence.

L'entretien pharmaceutique à partir des cartes de Barrows n'a pas montré d'intérêt pour améliorer l'adhérence au traitement immunosuppresseur mais a montré une amélioration des connaissances des patients. Afin de l'optimiser, il serait nécessaire de le réserver à des patients identifiés comme non-adhérents et de répéter les entretiens sur plusieurs mois en réévaluant régulièrement l'adhérence et ses obstacles.

Devant des effectifs relativement faibles, ces résultats doivent être utilisés avec précaution. Une étude plus grande incluant des patients à distance de la transplantation serait donc nécessaire. Un suivi plus long des patients permettrait d'analyser le pouvoir prédictif de ce nouvel outil sur les manifestations cliniques éventuelles de la non-adhérence et d'évaluer l'impact clinique des interventions pharmaceutiques.

Dans l'idéal, la mesure de l'adhérence thérapeutique devrait être intégrée au suivi des patients tout au long de la vie de leur transplant (53). Parallèlement, des interventions pharmaceutiques devraient se faire par des entretiens répétés en ciblant les patients les plus à risque de non-adhérence et en adaptant le déroulement de l'intervention à chaque patient. En tant que garant du bon usage du médicament, le pharmacien clinicien a un rôle important à jouer pour évaluer ces patients à risque de non-adhérence, notamment par le suivi des délivrances, et pour mener des interventions visant à les prendre en charge.

# RÉFÉRENCES

1. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.compressed.pdf>
2. Chantrel F, de Cornelissen F, Deloumeaux J, Lange C, Lassalle M. Survie et mortalité des patients en IRCT. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 sept 2013;9:S127-37.
3. Institut de Veille sanitaire (InVS). Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Vivre avec la dialyse ou la greffe rénale – Enquête Quavi-REIN, 2011. [Internet]. [cité 3 août 2018]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/37-38/2014\\_37-38\\_4.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_4.html)
4. Nevins TE, Matas AJ. Medication noncompliance: another iceberg's tip: *Transplantation*. mars 2004;77(5):776-8.
5. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review: *Transplantation*. mars 2004;77(5):769-76.
6. Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y, De Geest S. The Economic Implications of Non-Adherence after Renal Transplantation: *PharmacoEconomics*. 2004;22(18):1217-34.
7. Mathes T, Großpietsch K, Neugebauer EAM, Pieper D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. *Syst Rev* [Internet]. déc 2017 [cité 19 août 2018];6(1). Disponible sur: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0633-1>
8. Agence de la Biomédecine. Activité de greffe d'organes en France en 2016 : les objectifs du Plan Greffe 2012 - 2016 ont été dépassés. 2017 [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp\\_activite-greffes-organes-2016\\_agence-biomedecine.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activite-greffes-organes-2016_agence-biomedecine.pdf)
9. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse de la recommandation de bonnes pratiques : Transplantation rénale, accès à la liste d'attente nationale. Octobre 2015 [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp\\_greffe\\_renal\\_fiche\\_synthese\\_criteres\\_v1\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp_greffe_renal_fiche_synthese_criteres_v1_pao.pdf)
10. Ministère chargé de la Santé. Plan Greffe d'organes et de tissus 2017-2021. Mai 2017 [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_2017-2021\\_pour\\_la\\_greffe\\_d\\_organes\\_et\\_de\\_tissus.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf)

11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
12. Yoo KD, Kim CT, Kim M-H, Noh J, Kim G, Kim H, et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 19 août 2016 [cité 3 août 2018];95(33). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370789/>
13. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 1982. juin 1998;46(12):1569-85.
14. Bongiovanni I, Couillerot-Peyrondet A-L, Sambuc C, Dantony E, Elsensohn M-H, Sainsaulieu Y, et al. Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Octobre 2014. oct 2014;12(2):104-15.
15. Masson E. Transplantation rénale : réalisation et complications [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/60959/transplantation-renale-realisation-et-complication>
16. The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines 3rd Edition 2013. [Internet]. Vol. 13. 1-371 p. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/16006143/13/s4>
17. Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, et al. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. *J Pharm Clin*. 1 déc 2013;32(4):201-18.
18. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2015;26(6):1248-60.
19. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 11 juin 1998;338(24):1741-51.
20. Haute Autorité de Santé (HAS). Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007. [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf)
21. Dubois-Laforgue D. Diabète post-transplantation rénale. *Transplantation* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 5 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1123723>
22. Muntean A, LUCAN M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med*. 2013;86(3):177-80.

23. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Prog En Urol.* 1 avr 2011;21(4):250-3.
24. Webster AC, Taylor RR, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003961.pub2/full>
25. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 3 déc 2015;(12):CD007746.
26. Monographie du médicament. Thériaque. [Internet]. Disponible sur: [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php)
27. Zaltzman JS. Is There a Role for mTOR Inhibitors in Renal Transplantation? *Transplantation.* févr 2017;101(2):228.
28. Russ GR. Optimising the use of mTOR inhibitors in renal transplantation. *Transplant Res.* 20 nov 2013;2(Suppl 1):S4.
29. Netgen. Néphrologie. Actualités thérapeutiques 2010 en dialyse péritonéale et en transplantation rénale [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-277/Nephrologie.-Actualites-therapeutiques-2010-en-dialyse-peritoneale-et-en-transplantation-renale>
30. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 27 janv 2013;95(2):267-74.
31. Couzi L. Non adherence [communication orale]. Société de Néphrologie. Octobre 2014.
32. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 2011;378(9800):1428-37.
33. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol.* 17 avr 2012;8(6):348-57.
34. Rabant M, Bruneval P, Huyen J-PDV. Anatomopathologie du rejet de greffe humoral en transplantation rénale et cardiaque. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 28 déc 2013 [cité 7 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/863514>
35. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2012;12(2):388-99.
36. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir.* févr 2005;22(1):31-4.

37. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2012;73(5):691-705.
38. Haynes RB, Sackett DL. *Compliance in Health Care.* Johns Hopkins University Press; 1979. 544 p.
39. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999 Jun;21(6):1074-90; discussion 1073. [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440628>
40. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cité 9 août 2018];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619779/>
41. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* août 2012;44(1):85-93.
42. Goodall DL, Willicombe M, McLean AG, Taube D. High Inpatient Variability of Tacrolimus Levels and Outpatient Clinic Nonattendance Are Associated With Inferior Outcomes in Renal Transplant Patients. *Transplant Direct* [Internet]. 7 juill 2017 [cité 9 août 2018];3(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540630/>
43. Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2014;77(3):427-45.
44. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* mai 2008;10(5):348-54.
45. Morisky D, Green L, M. Levine D. Concurrent and Predictive-Validity of A Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care.* 1 févr 1986;24:67-74.
46. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in Low-Literacy Patients With Chronic Disease. *J Nurs Meas.* 1 déc 2007;15(3):203-19.
47. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* oct 2005;59(1):13-20.
48. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation.* 27 juill 2010;90(2):205-19.
49. Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* juin 2017;39(3):582-93.

50. Pabst S, Bertram A, Zimmermann T, Schiffer M, de Zwaan M. Physician reported adherence to immunosuppressants in renal transplant patients: Prevalence, agreement, and correlates. *J Psychosom Res.* 1 nov 2015;79(5):364-71.
51. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* août 2006;40(7-8):1280-8.
52. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* janv 1997;50(1):105-16.
53. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report: Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant.* 15 déc 2008;9(1):35-41.
54. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2008;8(3):616-26.
55. Trinh-Duc A, Painbeni T, Byzcko A, Fort P-A. Le dossier pharmaceutique dans un service d'accueil des urgences : évaluation de son accessibilité et de son impact sur le niveau de connaissance du traitement du patient. *Ann Pharm Fr.* 1 juill 2016;74(4):288-95.
56. Dony A, Baum T, Potier A, Doerper S, Guillaume V, Azizi Y, et al. Utiliser le dossier pharmaceutique pour concilier la capacité informationnelle du DP. *Pharm Hosp Clin.* 1 sept 2015;50(3):332-3.
57. Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation.* 15 mars 2004;77(5):782-6.
58. Greenstein S, Siegal B. Compliance and non-compliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation.* déc 1998;66(12):1718.
59. Siegal B, Greenstein S. Compliance and Noncompliance in Kidney Transplant Patients: Cues for Transplant Coordinators. *J Transpl Coord.* 1 juin 1999;9(2):104-8.
60. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients | SpringerLink [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-018-0652-6>
61. Belaiche S. Adhésion thérapeutique et variation des taux sanguins des anti-calcineurines chez le patient greffé rénal. :115.
62. Williams AF, Manias E, Gaskin CJ, Crawford K. Medicine non-adherence in kidney transplantation. *J Ren Care.* juin 2014;40(2):107-16.
63. Nevins TE, Thomas W. Quantitative Patterns of Azathioprine Adherence After Renal Transplantation. *Transplantation.* 15 mars 2009;87(5):711-8.

64. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mai 2015;30(5):752-61.
65. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, et al. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. déc 2007;7(12):2704-11.
66. Taber DJ, Fleming JN, Fominaya CE, Gebregziabher M, Hunt KJ, Srinivas TR, et al. The Impact of Health Care Appointment Non-Adherence on Graft Outcomes in Kidney Transplantation. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):91-8.
67. Spivey CA, Chisholm-Burns MA, Damadzadeh B, Billheimer D. Determining the effect of immunosuppressant adherence on graft failure risk among renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1 janv 2014;28(1):96-104.
68. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *Am J Transplant*. nov 2009;9(11):2597-606.
69. Ghods AJ, Nasrollahzadeh D. Non-compliance With Immunosuppressive Medications After Renal Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2003;9.
70. Sketris I, Waite N, Grobler K, West M, Gerus S. Factors affecting compliance with cyclosporine in adult renal transplant patients. *Transplant Proc*. oct 1994;26(5):2538-41.
71. Teixeira de Barros C, Cabrita J. Noncompliance with immunosuppressive therapy: prevalence and determinants. *Transplant Proc*. déc 2000;32(8):2633.
72. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 15 avr 2007;83(7):858-73.
73. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. oct 2005;18(10):1121-33.
74. Lennerling A, Forsberg A. Self-Reported Non-Adherence and Beliefs About Medication in a Swedish Kidney Transplant Population. *Open Nurs J [Internet]*. 4 avr 2012 [cité 13 août 2018];6(1). Disponible sur: <https://benthamopen.com/FULLTEXT/TONURSJ-6-41>
75. Scheel J, Reber S, Stoessel L, Waldmann E, Jank S, Eckardt K-U, et al. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrol [Internet]*. 29 mars 2017 [cité 12 août 2018];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372303/>

76. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juill 2014;27(7):657-66.
77. Couzi L, Moulin B, Morin M-P, Albano L, Godin M, Barrou B, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation*. 27 janv 2013;95(2):326-32.
78. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant: Clinical Pathologic Correlations of De Novo DSA. *Am J Transplant*. mai 2012;12(5):1157-67.
79. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With *De Novo* Donor-Specific Antibody: Post- *dn* DSA Clinical Histologic Progression. *Am J Transplant*. nov 2015;15(11):2921-30.
80. Malheiro J, Santos S, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, et al. Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival. *Hum Immunol*. juin 2018;79(6):413-23.
81. Vlamincck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2004;4(9):1509-13.
82. Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal Transplantation: *Transplantation*. oct 2014;98(8):878-84.
83. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*. 2017;17(1):46-55.
84. Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival: Class II Epitope-Mismatch and Nonadherence. *Am J Transplant*. août 2015;15(8):2197-202.
85. Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, et al. Late Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Outcome After Conventional and Novel Therapies. *Transplantation*. juin 2014;97(12):1240.
86. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Graft Failure Due to Noncompliance Among 628 Kidney Transplant Recipients With Long-term Follow-up: A Single-Center Observational Study. *Transplantation*. mai 2014;97(9):925-33.

87. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int.* avr 2009;22(4):441-6.
88. Israni AK, Weng FL, Cen Y-Y, Joffe M, Kamoun M, Feldman HI. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation: Medication adherence after renal transplant. *Clin Transplant.* mars 2011;25(2):E124-31.
89. Chittka D, Cherukuri A, Sharma A, Mehta R, Hariharan S, Rothstein DM. DSA plus TCMR Leads to Poor Outcomes in Renal Allograft Recipients and this is Markedly Exacerbated by Non-Adherence. *Transplantation.* juill 2018;102:S25.
90. Chisholm MA. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 1 sept 2005;62(17):1775-81.
91. Goldfarb-Rumyantzev AS, Wright S, Ragasa R, Ostler D, Van Orden J, Smith L, et al. Factors Associated with Nonadherence to Medication in Kidney Transplant Recipients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c33-9.
92. World Health Organization(WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for actions. 2003 [Internet]. WHO. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
93. Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A, Galán-Rodríguez A, Pérez-Bernal J. Psychologic stages in renal transplant. *Transplant Proc.* avr 2005;37(3):1449-52.
94. Lin S-Y, Fetzer SJ, Lee P-C, Chen C-H. Predicting adherence to health care recommendations using health promotion behaviours in kidney transplant recipients within 1-5 years post-transplant: Predicting adherence to health care recommendations in kidney transplant recipients. *J Clin Nurs.* déc 2011;20(23-24):3313-21.
95. Larrat EP, Taubman AH, Willey C. Compliance-related problems in the ambulatory population. *Am Pharm.* févr 1990;NS30(2):18-23.
96. Butkus DE, Meydrech EF, Raju SS. Racial differences in the survival of cadaveric renal allografts. Overriding effects of HLA matching and socioeconomic factors. *N Engl J Med.* 17 sept 1992;327(12):840-5.
97. Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F, et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation.* 27 janv 2008;85(2):193-202.
98. Goldfarb-Rumyantzev AS, Koford JK, Baird BC, Chelamcharla M, Habib AN, Wang B-J, et al. Role of socioeconomic status in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mars 2006;1(2):313-22.
99. Denhaerynck K, Desmyttere A, Dobbels F, Moons P, Young J, Siegal B, et al. Nonadherence with immunosuppressive drugs: U.S. compared with European kidney transplant recipients. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* sept 2006;16(3):206-14.

100. Kessler M. E. Améliorer l'adhésion au traitement en transplantation rénale : un enjeu majeur [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 août 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/899473/article/ameliorer-l-adhesion-au-traitement-en-transplantat>
101. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. août 2009;22(8):780-97.
102. Henriksson J, Tydén G, Höjjer J, Wadström J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation*. janv 2016;100(1):203-9.
103. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. oct 2001;15(5):330-6.
104. Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt K-U, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. août 2014;29(8):1597-607.
105. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2013;13(9):2364-73.
106. Tschida S, Aslam S, Khan TT, Sahli B, Shrank WH, Lal LS. Managing specialty medication services through a specialty pharmacy program: the case of oral renal transplant immunosuppressant medications. *J Manag Care Pharm JMCP*. févr 2013;19(1):26-41.
107. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 8 janv 2017;28(8):2290-301.
108. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. oct 2017;65(7):1049-56.
109. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. mai 2013;73(6):545-62.
110. Cedillo-Galindo H, Gracida C. Barriers and strategies for taking medicines in adult patients with renal transplantation. *Transplant Proc*. nov 2011;43(9):3364-6.
111. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wynn JJ, Rogers HE, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 27 oct 2000;70(8):1240-4.

112. Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 27 janv 2013;95(2):333-40.
113. Cukor D, Ver Halen N, Pencille M, Tedla F, Salifu M. A Pilot Randomized Controlled Trial to Promote Immunosuppressant Adherence in Adult Kidney Transplant Recipients. *Nephron*. 2017;135(1):6-14.
114. Reese PP, Bloom RD, Trofe-Clark J, Mussell A, Leidy D, Levsky S, et al. Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 1 mars 2017;69(3):400-9.
115. McGillicuddy JW, Gregoski MJ, Weiland AK, Rock RA, Brunner-Jackson BM, Patel SK, et al. Mobile Health Medication Adherence and Blood Pressure Control in Renal Transplant Recipients: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 4 sept 2013;2(2):e32.
116. Bessa AB, Felipe CR, Hannun P, Sayuri P, Felix MJ, Ruppel P, et al. Prospective Randomized Trial Investigating the Influence of Pharmaceutical Care on the Intra-Individual Variability of Tacrolimus Concentrations Early After Kidney Transplant. *Ther Drug Monit*. 2016;38(4):447-55.
117. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother*. mars 2009;43(3):413-22.
118. Barrows HS, Tamblyn RM. The portable patient problem pack: a problem-based learning unit. *Acad Med*. déc 1977;52(12):1002.
119. Bagnasco A, Calza S, Petralia P, Aleo G, Fornoni L, Sasso L. Investigating the use of Barrows Cards to improve self-management and reduce healthcare costs in adolescents with blood cancer: a pilot study. *J Adv Nurs*. avr 2016;72(4):754-8.
120. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, et al. High Inpatient Tacrolimus Variability Is Associated With Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. *Transplantation*. févr 2017;101(2):430.
121. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-Hansen T, Gibson IW, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol*. 20 juill 2017;ASN.2017030287.
122. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development: *Transplantation*. nov 2016;100(11):2479-85.

123. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2009;9(11):2497-504.
124. Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Gautier S, Noel C, Odou P, et al. Factors associated with the variability of calcineurin inhibitor blood levels in kidney recipients grafted for more than 1 year. *Fundam Clin Pharmacol.* 1 févr 2018;32(1):88-97.
125. Maclean, Pfister M, Zhou S, Roy A, Tuomari VA, Michael Heifets, et al. Quantifying the impact of nonadherence patterns on exposure to oral immunosuppressants. *Ther Clin Risk Manag.* avr 2011;149.
126. Serper M, Patzer RE, Reese PP, Przytula K, Koval R, Ladner DP, et al. Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* janv 2015;21(1):22-8.
127. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). *Thesaurus des interactions médicamenteuses.* Septembre 2016. 2016;234.

# **ANNEXES**

## Annexe 1. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la ciclosporine selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2013 (17) (127)

	<b>Molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Niveau de contrainte</b>	<b>Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM</b>
	Acide fusidique	Risque d'augmentation des concentrations de ciclosporine et de la créatininémie	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Acides biliaires	Risque de variation des concentrations de ciclosporine	APEC	
	Aliskiren	Augmentation de près de 5 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration de ses effets indésirables	CI	
	Ambrisentan	Doublement des concentrations d'ambrisentan, avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées)	APEC	
	Amiodarone	Augmentation des concentrations de la ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4 par l'amiodarone)	AD	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Analogues de la somatostatine	Diminution des concentrations de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	PE	Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques
	Atorvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats du CYP 3A4)	PE	Ne pas dépasser la posologie de 10 mg/jour d'atorvastatine
PHARMACOCINETIQUES	Azithromycine	Augmentation des concentrations de la ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Bosentan	Diminution importante des concentrations de la ciclosporine (effet inducteur du bosentan sur le CYP 3A4) et augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan (effet inhibiteur du CYP 3A4 par la ciclosporine)	CI	
	Chloroquine	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine et de la créatininémie	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Cimétidine	Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine pour des doses de cimétidine > 800 mg/j (inhibition du CYP 3A4)	APEC	
	Clindamycine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage rapproché de ciclosporine)
	Colchicine	Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine par inhibition de son élimination par la ciclosporine (inhibition P <sub>g</sub> P)	AD	
	Dabigatran	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran (inhibition de la P <sub>g</sub> P)	CI	

## Annexe 1 (suite). Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la ciclosporine selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2013 (17) (126)

Molécule	Mécanisme d'action	Niveau de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM
Danazol	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
Diurétiques hypokaliémiants	Risque d'augmentation de la créatininémie et de l'hyperuricémie.	APEC	
Évérolimus	Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par la ciclosporine.	PE	Dosage des concentrations sanguines de l'évérolimus et suivi de la fonction rénale
Ezetimibe	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par augmentation des concentrations d'ézetimibe et possible augmentation des concentrations de ciclosporine	AD	
Fénofibrate	Risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine	PE	Surveillance clinique et biologique de la fonction rénale
Josamycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
Lercanidipine	Augmentation des concentrations de ciclosporine et de lecanidipine (effet de compétition des 2 substrats du CYP 3A4)	PE	Décaler les prises des deux médicaments et suivi biologique (dosage ciclosporine)
Méthotrexate	Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine par diminution réciproque des clairances rénales des deux médicaments	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et méthotrexate)
Méthylprednisolone (voie IV)	Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie par diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine	APEC	
Midecamycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
Modafinil	Risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de la ciclosporine (induction CYP 3A4)	AD	
Orlistat	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	AD	Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures) et suivi biologique (dosage ciclosporine)
Prednisolone	Augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides par diminution de la clairance à la prednisolone	APEC	
Répaglinide	Augmentation des concentrations de repaglinide (compétition entre deux substrats du CYP 3A4 et augmentation de son absorption par les transporteurs organiques des anions)	AD	

## Annexe 1 (suite). Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la ciclosporine selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2013 (17) (126)

	<b>Molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Niveau de contrainte</b>	<b>Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM</b>
	Rosuvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats du CYP 3A4)	CI	
	Roxithromycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Sévélamer	Diminution des concentrations de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	PE	Prendre le sévélamer à distance de la ciclosporine (plus de deux heures)
	Simvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats du CYP 3A4)	PE	Ne pas dépasser la posologie de 10 mg/j de simvastatine
	Sirolimus	Augmentation des concentrations sanguines de sirolimus par la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association	PE	Administration du sirolimus 4 heures après la ciclosporine. Suivi de la fonction rénale
	Terbinafine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Ticlopidine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Triméthoprime	Diminution des concentrations de ciclosporine	APEC	
	Vérapamil	Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique), et majoration du risque de gingivopathies	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
PHARMACIDYNAMIQUES	Aminosides	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	APEC	
	Amphotéricine B (voie IV)	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	APEC	
	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	Risque d'addition des effets néphrotoxiques	PE	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par AINS
	Diurétiques épargneurs potassiques	Hyperkaliémie potentiellement létale	AD	
	Nifédipine	Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies	AD	Utiliser une autre dihydropyridine
	Potassium	Hyperkaliémie essentiellement létale	AD	N'utiliser que s'il existe une hypokaliémie préalable

## Annexe 2. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du tacrolimus selon le thesaurus de l'ANSM de septembre 2016 (17) (127)

	<b>Molécule</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Niveau de contrainte</b>	<b>Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM</b>
PHARMACOCINETIQUES	Amiodarone	Augmentation des concentrations du tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage tacrolimus et suivi de la fonction rénale)
	Clindamycine	Diminution des concentrations de tacrolimus	PE	Suivi biologique (dosage rapproché de tacrolimus)
	Dabigatran	Augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran (inhibition Pgp)	CI	
	Danazol	Augmentation des concentrations de tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage tacrolimus et suivi de la fonction rénale)
	Josamycine	Augmentation des concentrations de tacrolimus par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	AD	
	Lansoprazole	Augmentation des concentrations de tacrolimus (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage tacrolimus et suivi de la fonction rénale)
	Oméprazole	Augmentation des concentrations de tacrolimus (inhibition CYP 3A4)		
	PE	Suivi biologique (dosage tacrolimus et suivi de la fonction rénale)		
	Sévélamer	Diminution des concentrations de tacrolimus par diminution de son absorption intestinale	PE	Prendre le sévélamer à distance du tacrolimus (plus de deux heures)
	Verapamil	Augmentation des concentrations du tacrolimus (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage tacrolimus et suivi de la fonction rénale)
PHARMACODYNAMIQUES	Aminosides	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances.	APEC	
	Amphotéricine B (voie IV)	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances.	APEC	
	Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens	Risque d'addition des effets néphrotoxiques	PE	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS
	Diurétiques épargneurs potassiques	Hyperkaliémie potentiellement létale	AD	
	Potassium	Hyperkaliémie essentiellement létale	AD	N'utiliser que s'il existe une hypokaliémie préalable

## Annexe 3. Classification de Banff pour le diagnostic de rejet humoral rénal

Tableau II – Classification de Banff : lésions élémentaires du rejet humoral rénal.		
Lésions élémentaires de la classification de Banff nécessaires au diagnostic de rejet aigu humoral		
Glomérulite	g1	≤ 25 % des glomérules
	g2	25 à 75 % des glomérules
	g3	> 75 % des glomérules
Capillarite péritubulaire (dans le capillaire le plus atteint)	cpt1	3-4 cellules
	cpt2	5 à 10 cellules
	cpt3	> 10 cellules
		dans + de 10 % de l'ensemble des capillaires
Artérite intimale	v1	Légère à modérée dans au moins une section artérielle
	v2	Sévère avec obstruction > 25 % de la lumière vasculaire
	v3	Transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média
Nécrose tubulaire aiguë		
Microangiopathie thrombotique		
Lésions élémentaires de la classification de Banff nécessaires au diagnostic de rejet chronique humoral		
Doublés contours (dans le glomérule le plus atteint)	cg1	Entre 10 et 25 % des anses capillaires
	cg2	Entre 26 et 50 % des anses
	cg3	> 50 % des anses capillaires du glomérule
Hyperplasie mésangiale	mm1	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans moins de 25 % des glomérules
	mm2	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans 26 à 50 % des glomérules
	mm3	Hyperplasie mésangiale (au moins modérée) dans > 50 % des glomérules
Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FI/AT)	FI/AT 1	Entre 10 et 25 % de la surface corticale
	FI/AT 2	Entre 26 et 50 % de la surface corticale
	FI/AT 3	> 50 % de la surface corticale
Hyperplasie intimale fibreuse	cv1	Réduction du calibre artériel < 25 %
	cv2	Réduction du calibre artériel entre 26 et 50 %
	cv3	Réduction du calibre artériel > 50 %
Score du C4d		
C4d1		Positivité de 1 à 10 % des capillaires péritubulaires
C4d2		Positivité de 10 à 50 % des capillaires péritubulaires
C4d3		Positivité > 50 % des capillaires péritubulaires
D'après Mengel, et al. Am J Transplant 2012.		

Tableau III – Classification de Banff : catégories diagnostiques du rejet humoral rénal.	
Anomalies à médiation humorale	
Dépôts de C4d isolés sans signe histologique de rejet: C4d+ et DSA	
Rejet aigu humoral (suspicion de rejet aigu humoral si 2 des 3 critères)	
1- Présence de DSA	
2- C4d+	
3- Signes histologiques	Type I: nécrose tubulaire aiguë et IM minime Type II: g > 0 et/ou cpt > 0 et/ou MAT Type III: artérite intimale (v3)
Rejet humoral chronique actif	
1- Présence de DSA	
2- C4d+	
3- Signes histologiques	Doublés contours cg > 0 et/ou lamellation de la basale des capillaires péritubulaires et/ou fibrose interstitielle/atrophie tubulaire et/ou endartérite fibroproliférative (cv > 0)
D'après Mengel, et al. Am J Transplant 2012.	

Annexe 4. 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)  
(44)

ITEM
1. Do you sometimes forget to take your high blood pressure pills?
2. Over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your high blood pressure medicine?
3. Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor because you felt worse when you took it?
4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medications?
5. Did you take your high blood pressure medicine yesterday?
6. When you feel like your blood pressure is under control, do you sometimes stop taking your medicine?
7. Taking medication everyday is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your blood pressure treatment plan?
8. How often do you have difficulty remembering to take all your blood pressure medication?

Score :

Patients adhérents : score à 8

Patients moyennement adhérents : score à 6 ou 7

Patients peu adhérents : score inférieur à 6

*"Highly adherent patients were identified with the score of 8 on the scale, medium adherers with a score of 6 to <8, and low adherers with a score of <6"*

Annexe 5. Medication Adherence Questionnaire (MAQ) (45)

- 
- 
1. Do you ever forget to take your medicine?
  2. Are you careless at times about taking your medicine?
  3. When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?
  4. Sometimes if you feel worse when you take the medicine, do you stop taking it?
- 

Scoring: high-low; yes = 0; no = 1.  
Range: 0-4.

Score :

Patients adhérents : score à 0

Patients moyennement adhérents : score à 1 ou 2

Patients peu adhérents : score supérieur à 2

---

Patient Answered  
"Yes" to:

---

0 items	(High)
1 item	(Med)
2 items	
3 items	(Low)
4 items	

---

## Annexe 6. 13-item Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) (46)

Items	
Eigenvalue	
% Variance explained	
How confident are you that you can take your medicines correctly. . . .	
3. When you take several different medicines each day?	10. When your normal routine gets messed up?
6. When you have a busy day planned?	15. When you get a refill of your old medicines and some of the pills look different than usual?
5. When you are away from home?	11. When you are not sure how to take the medicine?
8. When no one reminds you to take the medicine?	12. When you are not sure what time of the day to take your medicine?
4. When you take medicines more than once a day?	16. When a doctor changes your medicines?
9. When the schedule to take the medicine is not convenient?	7. When they cause some side effects?
	13. When you are feeling sick (like having a cold or the flu)?

Pour chaque question le patient répond au choix :

- pas confiant : score à 1
- peu confiant : score à 2
- très confiant : score à 3

Score :

Forte adhérence : score à 26 ou supérieur

Faible adhérence : score inférieur à 26

*"Patients were asked to indicate, under a number of different circumstances, their level of confidence about taking medications correctly (1 not confident, 2 somewhat confident, and 3 very confident [...]) For this analysis, low self-efficacy was defined as a score less than or equal to the scale median, and high self-efficacy was defined as a score above the median"*

Annexe 7. Immunosuppressant therapy adherence scale (ITAS) (47)

	0% (none)	1% - 20%	21% - 50%	Greater than 50% (very frequent)
1. In the last 3 months, how often did you forget to take your immunosuppressant medication(s)?	A	B	C	D
2. In the last 3 months, how often were you careless about taking your immunosuppressant medication(s)?	A	B	C	D
3. In the last 3 months, how often did you stop taking your immunosuppressant medication(s) because you felt worse?	A	B	C	D
4. In the last 3 months, how often did you miss taking your immunosuppressant medication(s) for any reason?	A	B	C	D

Coded: 3 for "0% (none) of the time"; 2 for "1%-20% of the time"; 1 for "21%-50% of the time"; 0 for "greater than 50% of the time"

Scoring: high – low; low of 0 to a high of 12.

Annexe 8. *Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications* (BAASIS®)

- ... happened in the past 4 wk
1. Do you recall not taking your immunosuppressive medications?
  2. Have you skipped several doses in a row of your immunosuppressive medication?
  3. Do you recall taking your immunosuppressive medications more than 2 hr earlier or later than the prescribed dosing time?
  4. Have you lowered the prescribed amount of your immunosuppressive medication on your own?

Score : si présence d'une seule réponse positive, le patient est considéré comme non-adhérent

*"Self-report interview to assess nonadherence with the immunosuppressive regimen in the past month; consisting of four questions that need to be answered by yes or no; if yes, it is asked how often this happened in the past 4 wk [...] any deviation from any of the items is considered as nonadherence"*

## Annexe 9. Présentation d'un dossier pharmaceutique



### DOSSIER PHARMACEUTIQUE



Édition sécurisée du 24/01/2018 à 11:48:50

Nom et prénom du(de la) patient(e) : XXX YYY

Date de naissance : 01/01/1900

Dispensation du 13/12/2017 à 14:52:29

Libellé	Quantité CIP	Quantité UCD	Code CIP
DOLIPRANE 1000 MG COMPRIMES BT	1	1	3400935955838
STODALINE SIROP	1	1	3400927999413

Dispensation du 13/11/2017 à 13:41:27

Libellé	Quantité CIP	Quantité UCD	Code CIP
FERVEX 8 SACHETS SANS SUCRE	1	1	3400933359591

La présente édition sécurisée du Dossier Pharmaceutique établi au nom de la personne indiquée en référence est à placer en lieu sûr, pour éviter que des tiers non autorisés puissent en avoir connaissance.  
Rappel : le Dossier Pharmaceutique est un service inscrit dans le code de la santé publique. Il est autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Sa mise en oeuvre est assurée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens dans des conditions de sécurité et de confidentialité définies par décret.  
Plus d'informations sont disponibles sur le site internet de l'Ordre National des Pharmaciens : [www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)

## Annexe 10. Questionnaire de Morisky (version française)

*Veillez s'il vous plaît répondre à l'ensemble des questions en cochant la réponse qui correspond le mieux à votre comportement ou attitude vis à vis des **traitements antirejet** que vous avez pris sur la semaine qui vient de s'écouler.*

1. Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
2. Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
3. Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
4. Vous est-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

**Effets secondaires éventuels**

- **Dans quelle mesure les éventuels effets secondaires de votre traitement sont-ils gênants ?**
  - aucun effet secondaire
  - effets secondaires très peu gênants
  - effets secondaires peu gênants
  - effets secondaires gênants
  - effets secondaires très gênants

Si présence d'effets secondaires : par quels symptômes se manifestent-ils ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Annexe 12. Questionnaire de connaissances sur les traitements immunosuppresseurs et les complications associées

	0	1
1. Les médicaments anti-rejets agissent sur les défenses immunitaires (V/F)		
2. À quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous vos médicaments anti-rejets ?		
3. Savez-vous reconnaître vos médicaments antirejets sur l'ordonnance ?		
4. À quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous vos médicaments anti-infectieux ?		
5. Savez-vous reconnaître vos médicaments anti-infectieux sur l'ordonnance ?		
6. La posologie de mes médicaments antirejets est adaptée selon les résultats de ma prise de sang (V/F)		
7. Ces prises de sang se font seulement en cas de signes cliniques (V/F)		
8. Vous rappelez-vous de la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise d'antirejet ?		
9. Vous rappelez-vous de la conduite à tenir en cas de vomissements suite à une prise d'antirejet ?		
10. [si utilisation d'un pilulier] Il faut déconditionner (sortir du blister) les médicaments antirejets dans le pilulier (V/F)		
11. Les médicaments antirejets rendent plus fragile face aux infections		
12. Citez 2 moyens de prévenir/éviter les infections (hygiène mains, hygiène bucco-dentaire, vaccins, masque, éviter les personnes malades/animaux...)		
13. En cas de besoin je peux prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène...) (V/F)		
14. Quels sont les deux aliments contre-indiqués avec les médicaments anti-rejets ?		
15. Il faut surveiller régulièrement son poids et sa tension (V/F)		
16. Il faut s'exposer régulièrement au soleil (V/F)		
17. Citez 2 moyens de limiter/prévenir le risque de mélanome/cancer de la peau.		
18. Je risque un rejet de greffe si je rate régulièrement des prises de médicaments (V/F)		

Annexe 13. Carte de Barrows pour les immunosuppresseurs et la transplantation rénale

 **1**  
Je vomis 25 minutes après  
avoir pris mes antirejets

Recto

**1**  
Je reprends mes médicaments

Recto

**1**  
Je ne reprends pas mes  
médicaments, j'attends la prise  
suivante et je prends la dose  
habituelle

Recto

**1**  
J'appelle mon centre de  
transplantation

Verso

Mon greffon est protégé du  
risque de rejet

Verso

Je suis rassuré(e), le médecin  
du centre de transplantation  
me dit que je peux reprendre  
mes antirejets car ils n'ont pas  
encore été absorbés par mon  
organisme

Verso

Mon greffon n'est pas protégé,  
il y donc un risque de rejet

## Annexe 13 (suite). Carte de Barrows pour les immunosuppresseurs et la transplantation rénale



2

Je me sens nauséeux(se) depuis trois jours, j'ai mal au ventre et la diarrhée. Ma compagne/mon conjoint a justement eu une gastro-entérite quelques jours auparavant

Recto

Recto

Recto

2

Je décide de boire davantage et d'appeler mon centre de transplantation

Verso

Le médecin du centre de transplantation me donne la conduite à tenir en fonction de mes symptômes

2

J'attends que les symptômes passent et que je me sente mieux

Verso

Je prends le risque que mon état de santé s'aggrave

2

Je prends les médicaments qui avaient été prescrits à ma compagne/mon conjoint

Verso

Certains médicaments interagissent avec mes antirejets, ils risquent de rendre mon traitement antirejet non efficace ou au contraire, d'augmenter sa toxicité

DEMANDE D'IMPRIMATUR

10677

Date de soutenance : 08 octobre 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Jérémy Chambord</p> <p><u>Sujet :</u> MESURE DE L'ADHERENCE THERAPEUTIQUE ET INTERET DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE RENAL</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mme Dominique BREILH, PU-PH</p> <p>Directeurs : Mme Sarah DJABAROUTI, MCU-PH M. Stéphane GIBAUD, MCU-PH</p> <p>Juges : M. Lionel COUZI, PU-PH M. Fabien XUEREB, MCU-PH</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 10/09/2018</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. BREILH      M. DJABAROUTI</p> <p align="center"><i>[Signature]</i>      <i>[Signature]</i> S. GIBAUD</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 14.09.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"><i>[Signature]</i> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement :</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**MESURE DE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET INTÉRÊT DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL**

Thèse soutenue le 8 octobre 2018

Par Jérémy Chambord

**RESUME :**

La non-adhérence thérapeutique aux immunosuppresseurs (NA-IS) varie de 15 à 30% en transplantation rénale et peut avoir des conséquences cliniques et un impact économique défavorables. Il s'agit d'un phénomène dépendant de facteurs qui doivent être élucidés et corrigés par l'intervention de professionnels de santé. Le pharmacien clinicien a un rôle à jouer pour mesurer cette adhérence et pour prendre en charge ces patients. Les objectifs de ce travail ont été : 1/ Évaluer la pertinence du dossier pharmaceutique (DP) et des logiciels de gestion officinaux (LGO) pour la mesure de l'adhérence thérapeutique et 2/ Évaluer l'impact d'un 2<sup>ème</sup> entretien pharmaceutique, faisant intervenir les cartes de Barrows, entre 4 et 12 mois post-transplantation rénale.

92 patients traités par tacrolimus ont été inclus entre M4 et M12 post-transplantation rénale. La NA-IS a été mesurée à l'inclusion (T1) et 4 mois plus tard (T2), par : la proportion de jours couverts par le traitement immunosuppresseur (PJC) calculée à partir du DP, la PJC calculée à partir des logiciels de gestion officinaux, le coefficient de variation de la tacrolémie (CV), le pourcentage de tacrolémies < 5ng/mL et le questionnaire de Morisky (QM).

1/ Les patients ont été répartis en deux groupes (PJC <90% et PJC > 90%) afin d'étudier les facteurs liés à cette mesure de l'adhérence par le DP et la PJC-LGO et 2/ répartis en deux groupes en fonction de la réalisation ou non d'un entretien pharmaceutique à T1 (EP+ et EP-) afin d'évaluer son intérêt à T2.

À T1, 34 patients (37%) n'avaient pas de DP accessible et, 34 (58,6%) avaient au moins une délivrance non-remplie sur le DP. Ce manque de données a également été retrouvé à T2, donc les facteurs liés à la PJC-DP n'ont pas pu être étudiés. La PJC-LGO < 90% était significativement liée à une augmentation du taux de réhospitalisation et des consultations manquées, et un CV et un score d'oubli de prise au QM plus importants. Les groupes EP+ et EP- étaient similaires à l'inclusion. À T2, l'adhérence était similaire entre les deux groupes, en revanche le groupe EP+ avait une meilleure connaissance de son traitement.

Le DP n'est pas un bon outil de mesure de l'adhérence, mais la PJC calculée à partir des logiciels de gestion officinaux semble être un outil très fiable. L'entretien pharmaceutique permet une amélioration des connaissances au traitement mais n'a montré aucun impact sur l'adhérence à court terme. Il est nécessaire de réévaluer cet entretien à distance de la transplantation et sur des périodes d'intervention plus longues.

**MOTS CLES :** adhérence thérapeutique, dossier pharmaceutique, logiciels de gestion officinaux, entretien pharmaceutique, cartes de Barrows, pharmacien clinicien, transplantation rénale

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Sarah DJABAROUTI, MCU-PH	Pharmacie à usage intérieur du centre hospitalier universitaire régional de Bordeaux	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/> 6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle