



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2013

THESE n° 25

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 13 février 2013

par

Mlle MANDIER Céline

Née le 23 décembre 1989

à Vienne (38)

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT TRANSPLANTE
CARDIAQUE : ELABORATION D'UN REFERENTIEL DE COMPETENCES
AUTOUR DU TRAITEMENT**

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Mme BOLON-LARGER Magali, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier

Mme FEUTRIER Corinne, Praticien Hospitalier Attaché

Dr BOISSONNAT Pascale, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Claude COLLIGNON
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directrice : Mme Véronique MAUME-DESCHAMPS
- I.U.F.M. Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Octobre 2012

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjointes : Madame Stéphanie BRIANCON, Monsieur Philippe LAWTON,
Monsieur Pascal NEBOIS, Madame Stéphanie SENTIS, Monsieur Michel TOD

Directrice Administrative : Madame Patricia SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
 - Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
 - Monsieur Alain BANNIER (MCU)
 - Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
 - Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
 - Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
 - Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
 - Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
 - Madame Françoise FALSON (Pr)
 - Monsieur Hatem FESSI (Pr)
 - Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
 - Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
 - Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
 - Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)
 - Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
 - Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
 - Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)
- **BIOPHYSIQUE**
 - Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
 - Madame Laurence HEINRICH (MCU)
 - Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
 - Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
 - Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
 - Monsieur François LOCHER (PU – PH)
 - Madame Valérie SIRANYAN (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
 - Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)
 - Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
 - Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- INFORMATION ET DOCUMENTATION
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- DISPOSITIFS MEDICAUX
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- MATHEMATIQUES – STATISTIQUES
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- CHIMIE ORGANIQUE
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- CHIMIE THERAPEUTIQUE
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
 - Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
 - Monsieur Christian BARRES (Pr)
 - Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
 - Monsieur Michel TOD (PU – PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
 - Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
 - Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
 - Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
 - Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
 - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
 - Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)
 - Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
 - Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
 - Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche (ATER)**
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section
Madame Faiza LAREDJ 85ème section
Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

REMERCIEMENTS

A **Magali BOLON-LARGER**, merci pour votre bienveillance tout au long de ce travail, votre disponibilité et vos conseils.

A **Corinne FEUTRIER**, merci de m’ avoir fait découvrir l’ éducation thérapeutique et d’ avoir axé mon travail dans cette direction.

A **Pascale BOISSONNAT**, merci pour l’ intérêt que vous avez porté à mon travail.

A **Roselyne BOULIEU**, merci d’ avoir accepté spontanément de présider ma thèse.

A **Doudering TCHIBKERE**, **Ana ROUSSOULIERES**, **Hélène BONICEL** et **Laurent SEBBAG**, merci pour l’ attention que vous m’ avez portée au sein du service de transplantation cardiaque.

A **Audrey LEHMANN**, merci de m’ avoir fait partager votre expérience.

A **mes parents**, merci de tout ce que vous faites au quotidien pour l’ épanouissement de mon frère et moi-même.

A **Christophe**, merci d’ être à mes côtés au quotidien.

SOMMAIRE

INDEX DES FIGURES.....	10
INDEX DES TABLEAUX	11
TABLE DES ANNEXES.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION	15
Partie 1 EDUCATION THERAPEUTIQUE EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE	16
1. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT : GENERALITES	17
1.1 Définition.....	17
1.2 Finalité	17
1.3 Distinction entre éducation thérapeutique et conseil.....	19
1.4 Les différentes étapes de l'éducation thérapeutique.....	19
1.5 Programme structuré d'éducation thérapeutique	21
2. INTERET D'UNE EDUCATION THERAPEUTIQUE EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE ..	22
2.1 Améliorer l'observance	22
2.1.1 Définition de l'observance et de la non-observance.....	22
2.1.2 Prévalence de la non observance chez les patients transplantés.....	23
2.1.3 Conséquences de la non observance.....	24
2.1.4 Facteurs influençant l'observance	26
2.1.5 Axes pour améliorer l'observance	30
2.2 Améliorer l'autonomie	31

Partie 2 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTES

CARDIAQUES A L'UNITE 21..... 32

1. ACTIVITE DES TRANSPLANTATIONS CARDIAQUES A LYON	33
2. ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT PAR L'EQUIPE MEDICALE DE L'UNITE 21	33
3. TRAITEMENT D'ENTRETIEN POST-TRANSPLANTATION	36
3.1 Prévention du rejet : traitement immunosuppresseur d'entretien.....	38
3.1.1 Mécanisme du rejet aigu.....	38
3.1.2 Ciclosporine NEORAL, SANDIMMUN	40
3.1.3 Tacrolimus PROGRAF, ADVAGRAF, MODIGRAF	45
3.1.4 Mycophénolate CELLCEPT, MYFORTIC	50
3.1.5 Corticoïdes.....	54
3.1.6 Evérolimus CERTICAN et sirolimus RAPAMUNE	57
3.2 Prévention des cancers.....	61
3.3 Prévention des infections.....	63
3.3.1 Prévention des infections virales à herpès.....	65
3.3.1.1 Valganciclovir ROVALCYTE	66
3.3.1.2 Valaciclovir ZELITREX	67
3.3.2 Prévention des infections parasitaires à Pneumocystis jiroveci (carinii) et Toxoplasma gondii	68
3.3.3 Prévention des infections fongiques à Candida.....	69
3.3.3.1 Amphotéricine B FUNGIZONE.....	69
3.4 Autres prises en charge systématiques ou courantes	70
3.4.1 Prévention de l'hyperlipidémie	70
3.4.1.1 Statines	70

3.4.2	Prévention de l'ostéoporose.....	72
3.4.2.1	Calcium et vitamine D3.....	73
3.4.3	Prévention de l'ulcère gastro-duodéal.....	74
3.4.3.1	Inhibiteurs de la pompe à protons.....	74
3.4.4	Prise en charge de l'hypertension artérielle.....	75
3.4.5	Prise en charge du diabète.....	76

Partie 3 ELABORATION DU REFERENTIEL DE COMPETENCES

.....	77
-------	-----------

1. GENERALITES SUR LES REFERENTIELS DE COMPETENCES EN ETP.....	78
2. METHODE D'ELABORATION DU REFERENTIEL.....	79
3. RESULTAT : PRESENTATION DU REFERENTIEL.....	81
4. PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE.....	103

CONCLUSIONS.....	107
-------------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE.....	109
---------------------------	------------

ANNEXES.....	118
---------------------	------------

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Les 4 étapes de la démarche d'éducation thérapeutique selon Gagnayre et d'Ivernois	21
Figure 2. Facteurs influençant l'observance	26
Figure 3. Nombre de transplantations cardiaques (adultes et pédiatriques) à Lyon entre 1979 et 2012.	33
Figure 4. Parcours de soins du patient transplanté cardiaque à l'unité 21.	34
Figure 5. Voies d'activation du lymphocyte T4 et sites d'action des principaux immunosuppresseurs	39
Figure 6. Causes de mortalité à plusieurs périodes post transplantation cardiaque, d'après le registre de l'international society for heart and lung transplantation (ISHLT)61	
Figure 7. Chronologie des infections post transplantation selon Patel G. et Huprikar S 64	
Figure 8. Exemple d'outils pédagogiques utilisés dans le diabète de type 2 : le classeur imagier et la ronde des décisions.....	104

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Les trois modèles de compétences selon la HAS , Katz ou Gagnayre et al.	18
Tableau 2. Prévalence de la non observance chez les patients adultes transplantés cardiaques.....	24
Tableau 3. Exemples de conséquences de la non observance : revue de la littérature...	25
Tableau 4. Facteurs influençant l'observance en transplantation : quelques exemples de la littérature.....	28
Tableau 5. Stratégie thérapeutique pour le traitement d'entretien chez les patients transplantés cardiaques à l'unité 21.....	37
Tableau 6. Effets indésirables de la ciclosporine : description et prise en charge	43
Tableau 7. Effets de la ciclosporine sur les autres médicaments	45
Tableau 8. Effets indésirables du tacrolimus : description et prise en charge.....	48
Tableau 9. Effets indésirables du mycophénolate : description et prise en charge associée.....	52
Tableau 10. Interactions médicamenteuses avec le mycophénolate.....	53
Tableau 11. Effets indésirables des corticoïdes : description et prise en charge.....	56
Tableau 12. Interactions médicamenteuses avec les corticoïdes	57
Tableau 13. Effets indésirables des inhibiteurs de m-TOR : description et prise en charge associée.	60
Tableau 14. Chimio prophylaxie des infections virales selon les statuts sérologiques donneur/receveur pour le CMV, protocole de l'unité 21.....	66
Tableau 15. Effets indésirables du valganciclovir : description et prise en charge.....	66
Tableau 16. Effets indésirables du valaciclovir : description et prise en charge.....	67

Tableau 17. Effets indésirables du BACTRIM : description et prise en charge	68
Tableau 18. Effets indésirables des statines : description et prise en charge	72
Tableau 19. Exemples de référentiels "patients" élaborés en ETP.....	79

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Présentation des médicaments utilisés après la transplantation cardiaque..	118
Annexe 2. Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4.....	120
Annexe 3. Substrats, inducteurs et inhibiteurs de la Pgp	121
Annexe 4. Médicaments néphrotoxiques	122
Annexe 5. Médicaments hyperkaliémiants.....	123
Annexe 6. Exemple de fiche à remettre et à compléter avec le patient.....	124

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché	IPP	Inhibiteur de la pompe à Proton
ARS	Agence régionale de santé	ISHLT	International society for heart and lung transplantation
AUC	Aire sous la courbe	IV	Intraveineuse
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité	LDL	Low density lipoprotein
CMV	Cytomégalovirus	MMF	Mycophénolate mofétil
Cp	Comprimés	MPA	Acide mycophénolique
CPA	Cellule présentatrice d'antigène	MPAG	Acide mycophénolique glucuroconjugué
CYP	Cytochrome P450	NK	Natural killer
D	Donneur	m-TOR	Mammalian target of rapamycine
DMO	Densité minérale osseuse	OMS	Organisation mondiale de la santé
EBV	Epstein Baar virus	Pgp	P-glycoprotéine
ETP	Education thérapeutique du Patient	R	Receveur
FKBP	FK 506 binding protein	SMF	Mycophénolate sodique
HHV	Human herpes virus	TCR	Récepteur de la cellule T
HTA	Hypertension artérielle	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
IFN	Interféron	VZV	Virus varicelle zona
IL	Interleukine		
IMPDH	Inosine monophosphate Dehydrogénase		

INTRODUCTION

Depuis 1967, année de la première transplantation cardiaque, au Cap en Afrique du sud, plus de 100 000 transplantations ont été effectuées dans le monde (1). Avec les progrès de la médecine, le taux de survie des patients transplantés augmente. Cependant, ces patients doivent prendre un traitement médicamenteux à vie afin d'éviter un rejet de greffe. Or, comme pour tous les traitements chroniques, l'observance au médicamenteuse est difficile chez les patients transplantés cardiaques. Elle représente pourtant un facteur essentiel dans le succès de la transplantation à long terme.

En 2009, la loi Hôpital Patient Santé et Territoires (2) reconnaît l'éducation thérapeutique du patient (ETP) comme étant ancrée définitivement dans la prise en charge globale des patients. L'ETP est un élément de choix pour améliorer l'observance des patients car elle leur permet d'acquérir des compétences qui vont optimiser la gestion de leur maladie au quotidien.

L'objectif de ce travail est d'identifier et de définir les compétences que peuvent potentiellement acquérir les patients transplantés cardiaques vis-à-vis de leur traitement. Pour cela, un référentiel de compétences a été élaboré.

Notre travail se déroule en 3 étapes. Dans un premier temps, nous montrerons l'intérêt de faire une ETP en transplantation cardiaque, après avoir brièvement rappelé les principes de l'ETP. Dans une seconde partie, nous détaillerons la prise en charge médicale des patients transplantés à l'unité 21 (unité de transplantation cardiaque de l'Hôpital Louis Pradel de Lyon). La troisième partie présente le référentiel de compétences élaboré.

PARTIE 1

**EDUCATION THERAPEUTIQUE EN
TRANSPLANTATION CARDIAQUE**

1. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT : GENERALITES

1.1 Définition

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (3), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

1.2 Finalité

La finalité de l'éducation thérapeutique est une amélioration de la santé et surtout de la qualité de vie des patients, via l'acquisition de compétences. La compétence correspond « à la mise en œuvre par une personne en situation, dans un contexte déterminé, d'un ensemble diversifié mais coordonné de ressources pertinentes permettant la maîtrise de la situation » (4).

Trois modèles peuvent être utilisés pour décrire ces compétences. Le **Tableau 1** décrit et fait un rapprochement entre ces trois modèles.

Tableau 1. Les trois modèles de compétences selon la HAS (5), Katz (6) ou Gagnayre et al. (7)

<u>Compétences à acquérir par le patient</u>		
HAS	Katz	Gagnayre et al.
Autosoins	Savoirs	Comprendre, s'expliquer
	Savoir-faire	Mesurer, analyser, repérer Décider, faire face Résoudre un problème Informé son entourage Pratiquer, faire
Adaptation	Savoir-être	Image de soi Sentiment d'autoefficacité Formalisation d'un projet/intention d'engagement

Les compétences d'auto-soins regroupent des compétences conceptuelles (savoirs) et techniques (savoir-faire) comme par exemple connaître la maladie et la prise en charge associée, savoir soulager ses symptômes, réaliser des gestes techniques, adapter son traitement, prévenir des complications. Les compétences d'adaptations s'appuient sur le vécu et l'expérience du patient. Ce sont des compétences psychosociales (savoir-être). Elles reposent par exemple sur la confiance en soi, la maîtrise des émotions, le raisonnement, la communication, la prise de décisions.

Parmi toutes ces compétences, la priorité doit-être mise sur les compétences de sécurité qui visent à sauvegarder la vie du patient.

1.3 Distinction entre éducation thérapeutique et conseil

L'ETP se distingue du conseil. Le conseil transmet un savoir au patient de manière verticale. Il est centré sur celui qui le délivre (le soignant) (8): « *Voilà ce que je pense qui est bon pour vous* ». Le patient, passif, reçoit un message du soignant sans que ses représentations ne soient prises en compte, et sans qu'un retour soit attendu de celui-ci. Le conseil ne sera efficace que s'il ne vient pas trop bousculer les représentations du patient.

Dans l'ETP, le patient n'est plus passif mais devient acteur de sa santé car l'élément fondamental et singulier de l'ETP est le centrage sur le patient (5). C'est le fil conducteur de toute démarche éducative. En premier lieu, l'ETP implique de connaître la patient. Ainsi, sa prise en charge est personnalisée et évolue en tenant compte de son mode de vie, des représentations, des besoins, des ressources et des facteurs de vulnérabilité individuelle. Le patient acquiert des compétences grâce au partage, à l'échange de savoirs avec des « médiateurs » (8). Ces derniers sont des éducateurs ou des patients « experts » formés à la démarche d'éducation thérapeutique qui officient au sein d'une équipe interdisciplinaire et multi professionnelle. Ils savent adapter leur comportement et leur discours (9) pour que les patients participent activement à leur éducation et qu'il ne s'agisse pas d'une transmission unilatérale de savoirs : l'ETP se construit avec le patient.

1.4 Les différentes étapes de l'éducation thérapeutique

L'intégration d'un patient dans un programme d'ETP peut se faire à différents niveaux : ETP initiale, ETP de renforcement, ETP de reprise. Les proches du patient peuvent aussi être impliqués. Les séances sont individuelles ou collectives.

Une démarche d'éducation thérapeutique se déroule en quatre étapes (10) (**Figure 1**):

Etape 1 : identification des besoins du patient - diagnostic éducatif

Chaque démarche d'éducation commence par un diagnostic éducatif. Il est élaboré par un éducateur au cours d'un entretien individuel. Il permet de connaître le patient pour pouvoir adapter la suite de la prise en charge. En particulier, il permet d'identifier les besoins, les attentes, les motivations et les potentialités d'apprentissage du patient.

Etape 2 : définition des compétences à acquérir

Au regard du diagnostic éducatif, le patient formule et négocie avec l'éducateur les compétences (ou objectif pédagogique) qu'il souhaite acquérir. Cela permet de planifier et de personnaliser le programme.

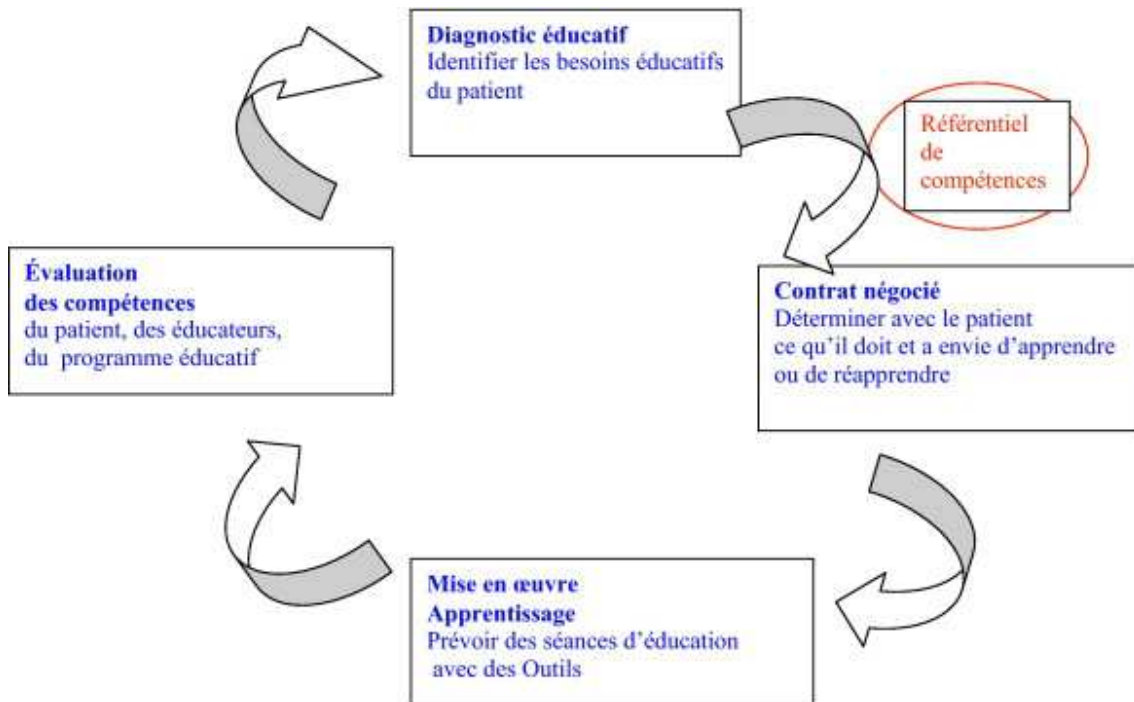
Etape 3 : mise en œuvre des séances d'ETP

Au cours des différentes séances d'ETP, un ou plusieurs objectifs pédagogiques sont traités en fonction de ce qui a été déterminé précédemment. Les éducateurs utilisent des techniques et des outils pédagogiques pour favoriser l'apprentissage du patient.

Etape 4 : Évaluation des compétences du patient

Une évaluation sommative permet de faire le point sur les compétences acquises par le patient. Il sera éventuellement réorienté vers de nouveaux apprentissages ou vers un renforcement des compétences (ETP de suivi, ETP de renforcement).

Figure 1. Les 4 étapes de la démarche d'éducation thérapeutique selon Gagnayre et d'Ivernois (11) (12)



1.5 Programme structuré d'éducation thérapeutique

Le programme structuré d'éducation thérapeutique définit, pour une maladie chronique donnée et dans un contexte donné, qui fait quoi, pour qui, où, quand, comment et pourquoi réaliser et évaluer une éducation thérapeutique. Il est un cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée (5). Il permet une homogénéité de la qualité des soins tout en étant adaptable à chaque patient.

La mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique nécessite une autorisation de l'agence régionale de santé (ARS). Cette autorisation est délivrée pour 4 ans. Le programme doit être conforme au cahier des charges national (13). Il doit être conçu, mis en œuvre et évalué dans son processus (auto-évaluation annuelle et quadriennale) par des professionnels de santé et des patients pour une amélioration continue de la qualité. Le contenu et les ressources éducatives (techniques et outils

pédagogiques) font l'objet d'un fondement scientifique (recommandations, consensus) et sont optimisés par les retours d'expériences des patients. Les professionnels de santé doivent au minimum attester d'une formation en éducation thérapeutique (minimum de 40 heures).

2. INTERET D'UNE EDUCATION THERAPEUTIQUE EN

TRANSPLANTATION CARDIAQUE

2.1 Améliorer l'observance

2.1.1 Définition de l'observance et de la non-observance

L'Observance (ou compliance ou adhérence) est la concordance entre le comportement du patient et les recommandations du soignant concernant sa prise en charge (traitement médicamenteux, conseils hygiéno-diététiques, planification des consultations, des analyses biologiques et des examens complémentaires). Le terme compliance est parfois critiqué car il sous-entend une passivité de la part du patient : cela suggère que le patient, soumis, exécute automatiquement les instructions du soignant. Le terme adhérence est souvent préféré car au contraire, il sous-entend la participation active du patient : ce dernier collabore à la proposition thérapeutique que le médecin a élaboré en fonction de ses préoccupations. L'adhésion ne peut être obtenue que si le malade a accepté sa maladie et compris l'intérêt des traitements proposés. Enfin, le terme d'observance thérapeutique correspond à un comportement dynamique de la part du patient (14).

La non observance médicamenteuse peut être définie comme un écart suffisant du traitement médical prescrit pour influencer négativement les effets attendus du traitement (15).

Elle peut se traduire par différentes manières :

- Ne pas prendre le médicament ou le bon médicament
- Ne pas prendre la bonne dose de médicament, par défaut ou par excès
- Ne pas respecter les modalités de prise (au repas ou à jeun...)

2.1.2 Prévalence de la non observance chez les patients transplantés.

La prévalence de la non observance chez les patients transplantés cardiaques diffère selon les études. Cela s'explique par l'hétérogénéité des définitions utilisées pour évaluer l'observance ainsi que l'absence de méthode standard pour la mesurer.

- La non observance globale (médicaments, diététique, activité physique, rendez-vous médicaux) des patients est d'environ 15% (16) (17).
- La fréquence de non observance envers un traitement immunosuppresseur varie de 12% à 38.5% (**Tableau 2**).
- Selon une étude, les patients sont plus observants envers le traitement immunosuppresseur par rapport aux traitements non immunosuppresseurs (18). En effet les patients portent plus d'importance aux immunosuppresseurs qu'aux autres médicaments (19). A l'inverse, une autre étude montre que les patients sont plus observants envers les traitements non-immunosuppresseurs (20), peut-être parce que ces derniers entraînent moins d'effets indésirables.
- Plus la transplantation est ancienne, moins les patients sont observants (21) (22).

Tableau 2. Prévalence de la non observance chez les patients adultes transplantés cardiaques. *IS* = immunosuppresseurs, *NIS* = non immunosuppresseur, *ciclo* = ciclosporine, *méth* = méthode

Etude	Temps post-transplantation (moyenne en années)	Domaine de non-observance	Résultat %
Dew M.A. et al, 1999 (20)	<1	IS NIS	36 18
Dew M.A. et al, 1996 (23)	1	IS	22.1
Dew M.A et al, 2008 (21)	1	IS	19.8
	2		30.6
Dobbels F. et al, 2004 (24)	3	Ciclo	16,8
De bleser L.L. et al, 2011 (18)	4 ¼	IS NIS	36,7 39,2
Cherubini P. et al, 2003 (25)	4 ½	IS	33
Bellg A.J et al, 2003 (26)	5 ½	IS+NIS	12
Hugon A. et al, 2011 (27)	7 ¼	IS	35
Germani G. et al, 2011 (16)	9 ½	IS	38.5

2.1.3 Conséquences de la non observance

La non observance peut entraîner une augmentation des épisodes de rejet aigu, une précocité du rejet chronique (maladie coronarienne du greffon), une perte du greffon, une retransplantation, une mortalité accrue, et des coûts financiers supplémentaires.

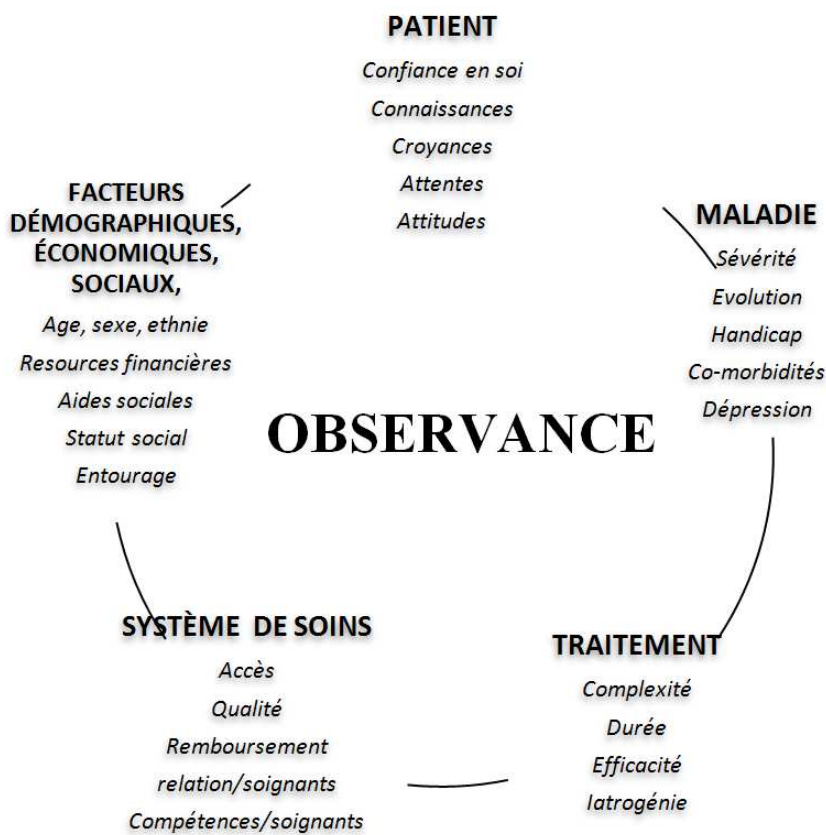
Tableau 3. Exemples de conséquences de la non observance : revue de la littérature

Conséquence	Etude
Rejet aigu	
-11.8% de rejets aigus chez les patients non observants contre 2.4% chez les patients observants.	Dobbels F. et al, 2004 (cœur) (24)
-24% rejets aigus chez les patients non observant contre 6% chez les patients observants (p=0.003).	De Geest S. et al, 1995 (rein) (28)
-22.2% de rejets aigus chez les patients « modérément non observants » contre 14.3% chez les patients « très peu non observants » contre 1.2% chez les patients « très bons observants ».	De Geest S. et al, 1998 (cœur) (29)
-Risque de rejet aigu 4.17 fois plus grand chez les patients non observants durant la première année post transplantation.	Dew M.A. et al, 1999 (cœur) (20)
Rejet chronique (maladie coronarienne du greffon)	
-Risque de rejet chronique significativement plus important (p=0.025) chez les patients non observants.	Dobbels F. et al, 2004 (cœur) (24)
-Risque de rejet chronique 6.91 fois plus grand chez les patients non observants durant la première année post transplantation.	Dew M.A. et al, 1999 (cœur) (20)
Perte du greffon	
-36% des pertes de greffon sont dues à la non observance selon la méta analyse de 10 études.	Butler J.A et al, 2004 (30)
Retransplantation	
-13.3% de retransplantation chez les patients non observants contre 2.5% chez les patients observants.	Dobbels F. et al, 2004 (cœur) (24)
-30.6% des rejets aigus répétitifs entraînent une retransplantation.	O'Carroll R.E et al, 2006 (foie) (31)
Mortalité	
-Pas de différence significative.	Dobbels F. et al, 2004 (cœur) (24)
-Survie à 5 ans inférieure chez les patients non observants (94% vs 99%, p= 0,03).	De Geest S. et al, 1995 (rein) (28)
-10.2% des décès des patients seraient dus à la non observance.	O'Carroll R.E et al, 2006 (foie) (31)
Evènement clinique indésirable	
-2 fois plus de risques d'apparition d'un évènement clinique indésirable chez les patients non observants.	Dobbels F. et al, 2004 (cœur) (24)
-nombre d'année de vie gagnée en bonne santé supérieur chez les patients observants.	Clemmput I. et al, 2004 (rein) (32)
Coût financiers	
-Non observance moins couteuse car les patients observants ont une espérance de vie plus longue.	Clemmput I. et al, 2004 (rein) (32)
-23 840 dollars de coûts médicaux individuels en plus sur 3 ans lors de la persistance de la non observance	Pinsky B.W et al, 2009 (rein) (33)
-La non observance entraine des coûts importants car celle-ci mène à l'apparition d'évènements indésirables nécessitant une hospitalisation, une biopsie, une retransplantation ou un traitement immunosuppresseur supplémentaire entraînant lui-même des risques de complications infectieuses, lymphomes...	Morrissey P.E et al, 2007 (34)

2.1.4 Facteurs influençant l'observance

Selon l'OMS (35), l'observance est un phénomène multidimensionnel déterminé par l'interaction de cinq types de facteurs : les facteurs liés au patient, à la maladie, au traitement, au système de soins et les facteurs démographiques et sociaux économiques (Figure 2).

Figure 2. Facteurs influençant l'observance



En ce qui concerne la transplantation cardiaque, certains facteurs sont plus fréquemment retrouvés dans les études pour expliquer la non observance (36) (37) (38) (Tableau 4).

Dans 50 à 70% des cas, les patients ne prennent pas leur traitement du fait de la complexité de celui-ci : le nombre élevé de médicaments et de prises par jour ainsi qu'une mauvaise organisation sont des facteurs redondants.

Dans 20 à 30% des cas, les patients ne prennent pas leur traitement à cause de croyances erronées : certains patients pensent que les traitements ne sont pas indispensables, et qu'une non observance n'entraîne pas de conséquence puisqu'ils ne ressentent pas physiquement et immédiatement d'effet néfaste. Ces croyances résultent la plupart du temps d'un manque de connaissances. Il faut alors insister sur le fait que les médicaments sont pris à titre préventif et que les effets bénéfiques dérivent de l'absence d'apparition de complications plus que de l'amélioration d'un problème clinique.

Enfin, la non observance résulte de manière non négligeable de facteurs tels que la iatrogénie médicamenteuse, se manifestant par des signes physiques gênants (hirsutisme, acné, prise de poids), les facteurs psychologiques, les problèmes relationnels avec les proches ou les soignants.

La chronicité de la maladie aggrave la non observance indépendamment de tous les facteurs précédents.

Tableau 4. Facteurs influençant l'observance en transplantation : quelques exemples de la littérature.

Facteurs influençant l'observance	Etude
Liés au patient	
<i>croissance et confiance envers les traitements</i>	
-33% des patients non observants choisissent de ne pas le prendre car il le trouve inutile ou n'ont pas confiance en son efficacité. Les patients ont tendance à prêter plus d'attention à l'inefficacité du traitement.	Cherubini P. et al (25)
-Les patients qui reconnaissent le besoin et l'efficacité du traitement sont plus observants.	Greenstein S. et al (37)
-Il y a une différence significative entre les patients observants ou non en fonction du degré de confiance accordé à la prise de ciclosporine.	De Geest S. et al (29)
<i>Connaissances</i>	
-Les patients ne croient pas en l'efficacité du traitement par manque de connaissances ou parce qu'ils ont des idées fausses.	Greenstein S. et al (37)
-La compréhension du traitement immunosuppresseur est un facteur déterminant pour l'observance.	De Geest S. et al (28)
<i>Attitudes</i>	
-Les patients agréables et coopératifs sont plus observants.	Telles-Correia D. et al (39)
-Une bonne adhérence avant la transplantation est un facteur prédictif puissant pour une bonne adhérence après la transplantation.	Dobbels F. et al (40)
-Une attitude fataliste et une faible motivation sont des facteurs de mauvaise observance.	De Geest S. et al (41)
<i>Satisfaction</i>	
-Les patients satisfaits par leurs traitements ont des comportements d'observance supérieurs (r=0.30).	Hugon A. et al (27)
Liés à la maladie	
<i>Chronicité</i>	
-La perception de l'efficacité du traitement immunosuppresseur ainsi que du risque de rejet diminue au cours du temps.	Dobbels F. et al (24)
-La non observance envers les traitements augmente au cours du temps : 11.1% à 2 mois contre 19.8% à 12 mois et contre 30.6% à 24 mois.	Dew M.A et al (21)
<i>Problème psychiatrique</i>	
-Un stress post-traumatique ou une dépression sont associés à une mauvaise observance.	Favaro A. et al (42)

Facteurs influençant l'observance

Etude

Liés au traitement

Modalités de prise

- Les patients ont en moyenne 10.8 médicaments prescrits et 16.1 prises par jour. O'Brien R. et al (38)
- L'observance diminue avec le nombre de médicaments prescrits : 45% des patients ayant une bonne observance ont un seul immunosuppresseur contre 24% des patients prenant 3 immunosuppresseurs (p=0.02). Dharancy S. et al (22)
- La fréquence des prises par jour est l'un des principaux facteurs indépendamment associé à l'observance. Weng F.L et al (43)
- 66% des patients ne prennent pas leur traitement par simple oubli. Cherubini P. et al (25)
- Les principales raisons pour lesquelles les patients ne prennent pas leurs médicaments sont : simple oubli 100%, être occupé O'Brien R. et al (38)
autre part 56%, à cours de médicaments 31%, en déplacement 25%, difficulté de suivre le planning 25%, trop de médicaments 19%...

Effets indésirables

- Quelques années après la transplantation, les patients perçoivent plus les effets indésirables des immunosuppresseurs que leurs bénéfices. Cherubini P. et al (25)
- Les symptômes les plus dérangeants sont les symptômes physiques (hirsutisme, prise de poids...)
- Les patients qui ne veulent pas prendre leur traitement à cause de symptômes physiques ont 4 fois plus de chance de rester non observants. Kugler C. et al (44)
Dew M.A et al (21)

Système de soins

- Il est vraisemblable que le degré d'implication du patient avec le soignant dans les prises de décisions thérapeutiques détermine le degré d'observance. De plus, l'attitude, les compétences et les croyances des soignants influencent l'observance. Massey E. et al (17)

Facteurs démographiques, sociaux, économiques

Age

- Les adolescents sont moins observants que les adultes. De plus la période de transition adolescence/adulte est une période à risque de mauvaise observance. Dew M.A. et al (45)

Entourage

- Les patients sont 2.59 fois plus observants si ils ont un soutien de leur famille et 1.86 plus si ils ont un soutien de leurs amis. Dew M.A. et al (21)
-

2.1.5 Axes pour améliorer l'observance

Les causes de non observance citées précédemment permettent de dégager plusieurs axes de travail pour améliorer l'observance.

Améliorer la connaissance et la croyance envers les traitements

Cela passe par un apport de connaissances au travers d'une bonne relation avec l'équipe soignante. Il est primordial qu'une bonne entente et qu'un climat de confiance se mettent en place entre le patient et l'équipe soignante. Les professionnels de santé doivent être formés, doivent harmoniser leur discours et délivrer une information fondée et approuvée. Les patients recherchent souvent des informations par eux-mêmes (internet, notices des médicaments...) (19). Les soignants pourraient proposer un ensemble de ressources fiables et adaptées au patient sur lesquelles ces derniers pourraient s'appuyer pour trouver des réponses à leurs interrogations.

Faciliter la prise des médicaments

Pour faciliter la prise des médicaments, il faut d'abord essayer de simplifier la prescription médicamenteuse. Néanmoins l'ordonnance restera complexe. L'important est d'aider le patient à trouver des éléments de son quotidien (par exemple un événement particulier dans la journée, un moyen matériel) lui permettant d'intégrer son traitement facilement. Cela nécessite de connaître le mode de vie du patient.

Limiter la iatrogénie médicamenteuse

Les patients doivent prévenir les professionnels de santé de leur traitement pour éviter les interactions médicamenteuses. De même, l'ensemble de ces professionnels

(médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens) doit s'informer sur les médicaments à ne pas associer avec le traitement chronique.

Les patients doivent savoir eux-mêmes comment éviter ou minimiser l'apparition des effets indésirables des médicaments. Ils doivent apprendre à avoir recours à des solutions adaptées lorsqu'un effet indésirable apparaît.

2.2 Améliorer l'autonomie

Les patients se reposent beaucoup sur l'équipe de transplantation (19).

En cas de problème, les patients appellent souvent l'unité des greffes. Il serait intéressant d'apprendre aux patients à discerner les problèmes qu'ils peuvent résoudre eux-mêmes, ceux relevant du médecin traitant et ceux relevant de l'équipe de transplantation. Ils doivent être capables d'identifier et gérer les problèmes mineurs : oubli de prise médicamenteuse, vomissement isolé.... Ils doivent savoir comment gérer ces incidents, avoir recours à des réponses hygiéno-diététiques et/ou médicamenteuses (automédication contrôlée).

Les patients peuvent aussi apprendre à interpréter les résultats du dosage des immunosuppresseurs pour savoir s'il faut prévenir les médecins de l'unité de transplantation.

Dans ce cadre, l'éducation thérapeutique du patient est tout à fait adaptée pour répondre à ces problématiques d'observance et d'autonomie.

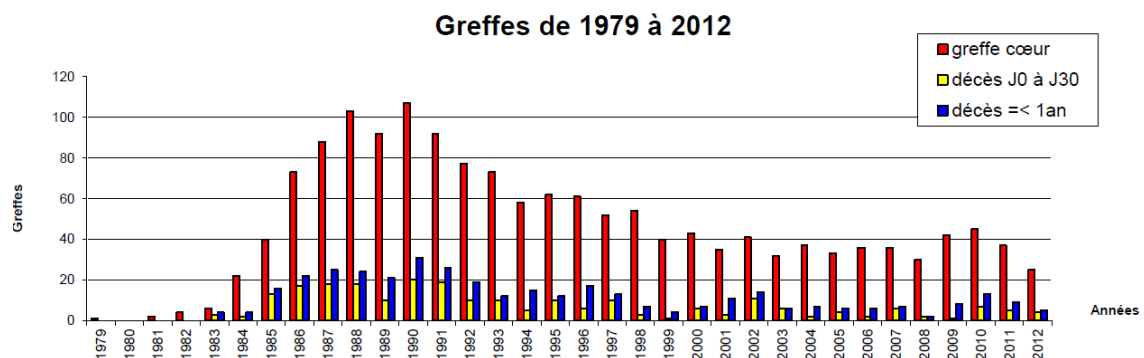
PARTIE 2

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
TRANSPLANTES CARDIAQUES
A L'UNITE 21**

1. ACTIVITE DES TRANSPLANTATIONS CARDIAQUES A LYON

Depuis 1968, plus de 1500 transplantations cardiaques ont été effectuées à l'hôpital cardiologique Louis Pradel de Lyon (plus de 11 000 en France) (46). Entre 2000 et 2011, la moyenne est de 37 transplantations cardiaques par an à Lyon (moyenne française : 341/an). En 2012, le nombre de transplantation est en diminution (25 transplantations) (47). Deux équipes effectuent les transplantations adultes ou pédiatriques. Les adultes transplantés cardiaques sont pris en charge à l'unité 21.

Figure 3. Nombre de transplantations cardiaques (adultes et pédiatriques) à Lyon entre 1979 et 2012 (47).



2. ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT PAR L'EQUIPE MEDICALE

DE L'UNITE 21

Tout au long de leur parcours de soins (**Figure 4**), les patients transplantés cardiaques sont encadrés par une équipe pluriprofessionnelle : médecins (3 cardiologues au sein du service, dermatologues, rhumatologues...), infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues, assistantes sociales...

Figure 4. Parcours de soins du patient transplanté cardiaque à l'unité 21.



L'infirmière coordinatrice des greffes est très impliquée dans l'accompagnement des patients. Elle organise des entretiens au cours desquels elle aborde notamment le suivi médical et le traitement. Avant la transplantation, elle sensibilise le patient sur l'importance de l'observance médicamenteuse et explique l'intérêt des différents suivis post-transplantation (par exemple, consultations avec le rhumatologue). Lors du premier mois suivant la transplantation, période durant laquelle le patient est hospitalisé, l'infirmière essaie d'organiser 3 séances avec le patient. Durant la première séance, elle propose un plan de prise des médicaments au patient et lui remet des documents d'informations issues des laboratoires pharmaceutiques : « Les Mémos Roche du Transplanté » des laboratoires Roche et « Transplantation cardiaque, Mon carnet de suivi » des laboratoires Novartis. L'infirmière retourne voir le patient lors d'une seconde séance afin de répondre à ses questions. Avant le départ du patient en réadaptation cardiaque, une dernière séance permet de tester ses connaissances sur son

traitement : l'infirmière propose une grille sur laquelle le patient doit faire correspondre le médicament à son indication. Enfin elle revoie le patient lors d'une hospitalisation de suivi, pour reprendre avec lui les points importants de son traitement. A noter que l'infirmière est très présente auprès des patients, mais par manque de temps, elle ne peut pas systématiquement organiser l'ensemble des séances citées précédemment avec le patient.

En ce qui concerne les infirmières de soins, elles vérifient lors de la distribution des médicaments que les patients hospitalisés connaissent leurs indications et qu'ils respectent les modalités de prises.

Les médecins ont élaboré et mettent à jour un protocole d'immunosuppression périopératoire. Ce protocole établit des recommandations pour l'ensemble des médicaments prescrits dans la première année post-transplantation. Les médecins répondent volontiers aux questions des patients mais ne prévoient pas de moment particulier pour leur parler du traitement dans sa globalité.

En conclusion, les informations relatives au traitement sont données à différentes reprises par l'infirmière coordinatrice, les infirmières de soins et les médecins. Cependant, il n'existe pas d'entretien spécifique permettant d'expliquer les problématiques liées au traitement. Il n'y a pas de document référent vis-à-vis des médicaments pour harmoniser les discours des différents soignants. Il n'y a pas de véritable liaison avec le service pharmaceutique de l'hôpital pour discuter du traitement.

3. TRAITEMENT D'ENTRETIEN POST-TRANSPLANTATION

Après la transplantation, le nouveau cœur est considéré définitivement comme étranger par le système immunitaire. Afin d'éviter le rejet du greffon, le patient doit prendre à vie un traitement immunosuppresseur. Ce traitement engendre lui-même des complications : infections et cancers pour l'ensemble des immunosuppresseurs, et, selon les médicaments, insuffisance rénale, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose... Le protocole de prise en charge du patient consiste donc à prévenir le rejet, mais aussi les infections et les autres complications apparaissant à long terme (**Tableau 5**).

Tableau 5. Stratégie thérapeutique pour le traitement d'entretien chez les patients transplantés cardiaques à l'unité 21.

Stratégie thérapeutique	Prévention du rejet		Prévention des infections			Autres médicaments prescrits systématiquement			
			CMV, Herpes	Toxoplasmose, <i>P.carinii</i>	mycoses	Diminution de la mortalité à 1 an	Prévention ulcère gastrique	Correction hypocalcémie, prévention ostéoporose	
1 ^{ère} intention	ciclosporine	Mycophénolate mofetil	Corticoïde	Selon le couple sérologique D/R Valganciclovir CMV+ / CMV- ou R CMV+ (prophylaxie CMV)	Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	Amphotéricine B	Pravastatine	Pantoprazole	Calcium + vitamine D3
alternative	Tacrolimus femme, risque immunologique élevé					Voriconazole Suspicion d'infection filamenteuse en attente d'identification			
2 ^{nde} intention	Tacrolimus	Intolérance digestive avec MMF Acide mycophénolique ou Évérolimus ou Sirolimus ou Azathioprine		ou Valaciclovir CMV- / CMV- (prophylaxie herpès)	Sulfadoxine Allergie ou Lyell / Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	Fluconazole Si arrêt du transit ou colectasie ou acidose métabolique avec patient présentant un muguet			

3.1 Prévention du rejet : traitement immunosuppresseur d'entretien

L'objectif du traitement immunosuppresseur est de contrôler la réponse immunitaire du receveur pour éviter un rejet aigu. Dans cette partie, nous évoquerons uniquement le traitement d'entretien utilisé en prévention du rejet c'est-à-dire le traitement instauré à partir de 2-4 jours après la transplantation. Nous n'évoquerons ni le traitement d'induction ni le traitement curatif du rejet.

Pour comprendre comment agissent les immunosuppresseurs, il faut comprendre le mécanisme du rejet aigu.

3.1.1 Mécanisme du rejet aigu (48)

L'initiation de la réaction immunitaire commence par l'activation du lymphocyte T4. Ce dernier est le pivot du mécanisme de rejet aigu, c'est donc à ce niveau qu'agissent les immunosuppresseurs. Une fois que le lymphocyte T4 est activé, la réponse immunitaire s'amplifie avec la sécrétion de cytokines, la prolifération de macrophages et lymphocytes T cytotoxiques (rejet cellulaire), l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps dirigés contre les antigènes du greffon (rejet humoral) ou parfois l'activation T et B (rejet mixte).

Mécanisme d'activation du lymphocyte T4 (Figure 5)

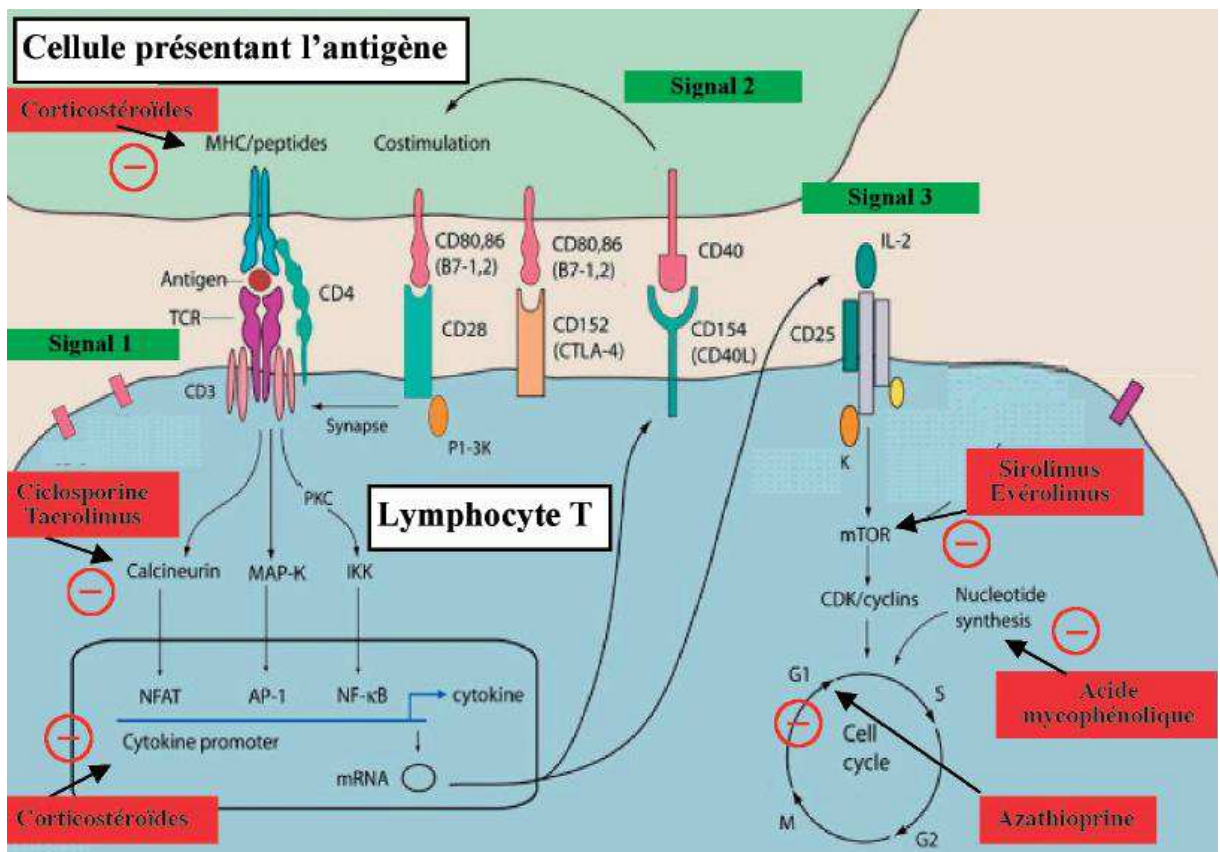
1/ La cellule présentatrice d'antigène (CPA) du greffon expose un antigène qui est reconnu par le récepteur des cellules T (TCR) du lymphocyte T4. Un signal 1 est envoyé.

2/ L'interaction de molécules de costimulation de la CPA (CD80, CD86) avec le lymphocyte T4 permet l'envoi d'un signal 2.

3/ Le couplage des 2 signaux précédents permet d'activer des voies de signalisation intracellulaire dont celle de la calcineurine pour aboutir à l'activation de facteurs nucléaires de transcription de gènes codant pour de nouvelles molécules comme l'interleukine 2 (IL 2) et son récepteur (CD25).

4/ La liaison de l'IL 2 à son récepteur entraîne un signal 3 faisant intervenir la mTOR et aboutissant à l'entrée du lymphocyte T4 dans le cycle de division cellulaire.

Figure 5. Voies d'activation du lymphocyte T4 et sites d'action des principaux immunosuppresseurs (48)



3.1.2 Ciclosporine NEORAL, SANDIMMUN

La ciclosporine A, molécule dérivée d'un champignon, a été commercialisée en 1984 sous sa forme SANDIMMUN puis en 1995 sous sa forme de microémulsion NEORAL. Le NEORAL permet une meilleure biodisponibilité et une réduction des écarts de concentration du médicament chez un même patient (influence moindre de l'alimentation, des sels biliaires et des enzymes pancréatiques). Depuis son introduction en transplantation cardiaque, la ciclosporine a permis une forte amélioration de la survie du greffon à un an (48).

A l'unité 21, la ciclosporine est utilisée en première intention au sein de la trithérapie immunosuppressive.

Mécanisme d'action

La ciclosporine est un inhibiteur de calcineurine : une fois entrée dans le lymphocyte T, elle forme un complexe avec la cyclophiline qui se fixe à la calcineurine. Cette dernière est une enzyme (phosphatase) impliquée dans une voie de transduction intracellulaire : elle active par déphosphorylation le facteur nucléaire de transcription NFAT, entraînant la transcription des gènes codant pour des molécules dont l'IL2 (**Figure 5**). Ainsi le lymphocyte T n'est pas activé et la réponse immunitaire est stoppée.

Modalités d'administration

Posologie : la dose d'entretien est de 2-6mg/kg/j, en 2 prises espacées de 12h ($t_{1/2} = 6h$). Elle est adaptée en fonction de la concentration résiduelle de ciclosporine et de ses effets indésirables.

Modalités spécifiques de prise : La ciclosporine est disponible sous forme orale (capsules ou solution buvable) (**Annexe 1**) et intraveineuse (IV) (réserve hospitalière). Les formes orales doivent être prises toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) pour garder une même biodisponibilité et sans consommer de pamplemousse.

Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine

Il est primordial de faire un dosage sanguin de la ciclosporine pour optimiser sa posologie. En effet, un traitement par cet immunosuppresseur a pour caractéristiques :

- une forte variabilité inter et intra-individuelle de la biodisponibilité,
- un index thérapeutique étroit,
- une relation entre concentrations sanguines et effets indésirables (néphrotoxicité, infections...),
- une modification de la biodisponibilité due à des interactions médicamenteuses avec les médicaments classiquement utilisés chez les transplantés cardiaques (inhibiteurs de mammalian target of rapamycine (m-TOR) ...)

Le dosage peut s'effectuer sur la concentration résiduelle de ciclosporine (C0), c'est-à-dire 12h après la dernière prise médicamenteuse et à jeun (49). La ciclosporinémie n'étant interprétable qu'en période d'équilibre, la mesure est faite environ 48 heures après la mise en route du traitement ou modification de posologie. Quand celle-ci ne varie pas, la mesure est effectuée 12h après la dernière prise médicamenteuse.

La détermination de la ciclosporinémie 2h après l'administration orale du médicament (C2) reflète mieux l'exposition totale (aire sous la courbe 0-12h) du patient que la ciclosporinémie résiduelle et permet de mieux ajuster -surtout diminuer- la posologie de

ciclosporine. Toutefois, cette méthode ne semble pas montrer de bénéfices quant à la diminution des effets indésirables ou des rejets (50) (51). Par conséquent, cette méthode n'est utilisée que pour les patients chez lesquels un profil pharmacocinétique détaillé de la ciclosporine est nécessaire (52).

Une surveillance systématique des concentrations doit être réalisée lors de modification de posologie ou du protocole d'immunosuppression et en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses.

A l'unité 21, la ciclosporinémie résiduelle est effectuée (C0). La fréquence des dosages diminue en fonction du temps écoulé après la transplantation. La fourchette dans laquelle doit-être comprise C0 est de 150-300 µg/L durant les trois premiers mois puis diminue ensuite à 100-200 µg/L.

Effets indésirables spécifiques et prise en charge associée

Le tableau ci-après décrit les effets indésirables spécifiques rencontrés avec la ciclosporine ainsi que la prise en charge associée.

Tableau 6. Effets indésirables de la ciclosporine : description et prise en charge

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Toxicité rénale</i>	Effet indésirable majeur et limitant Insuffisance rénale aiguë ou chronique +/- réversible, dose dépendante	Contrôle clairance créatinine Adaptation posologique Hydratation (2-3L/j)
<i>Hypertension artérielle</i>	90% des patients (53)	Contrôle pression artérielle Régime hyposodé Adaptation posologique et antihypertenseurs
<i>Neurotoxicité : tremblements des extrémités, paresthésies, céphalées</i>	Dose-dépendants Début de traitement puis s'estompent Rares crises convulsives	Adaptation posologique Anticonvulsivants (non inducteurs enzymatiques) magnésium Aménagement de l'habitat
<i>Toxicité hépatique</i>	Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine dose dépendante Souvent infra-clinique	Surveillance enzymes hépatiques, bilirubine Adaptation posologique
<i>Hypertrichose</i>	30% des patients (54) Visage, avant-bras Réversible	Changement par le tacrolimus
<i>Hypertrophie gingivale</i>	Favorisé par médicaments inhibiteurs calciques (nifédipine) et la présence de plaque dentaire	Hygiène buccale Dentiste PIASCLEDINE (insaponifiable d'avocat-soja)
<i>Dyslipidémie</i>	2/3 des patients après 1 an (55) Accentue la coronaropathie du greffon	Mesures hygiéno-diététiques Statines...
<i>Troubles digestifs</i>	Peu fréquents Anorexie, nausées, vomissements	
<i>Hyperuricémie</i>		Contrôle uricémie Mesures hygiéno-diététiques Hypo-uricémiant
<i>Hyperkaliémie</i>		Contrôle kaliémie Hypokalémiant
<i>Hypomagnésémie</i>		Magnésium

Interactions avec la ciclosporine (56) (57)

Interactions pharmacocinétiques modifiant la ciclosporinémie

La ciclosporine est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Il existe donc de nombreuses interactions pharmacocinétiques avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques de ce cytochrome (**Annexe 2**). Les associations contre-indiquées sont le stiripentol, le bosentan et le millepertuis. Lorsque l'association n'est pas contre-indiquée, la surveillance de la ciclosporinémie sera primordiale. Il faut sensibiliser le patient au risque d'interaction médicamenteuse lors de consommation de pamplemousse ou de millepertuis. Tous les topiques gastriques anti-acides (MAALOX, ...), argiles (GAVISCON), le calcium, le zinc sont à prendre à distance (2 heures) de la ciclosporine pour ne pas perturber son absorption. La ciclosporine est aussi un substrat de la glycoprotéine P (Pgp), pompe à efflux qui empêche l'absorption de certains médicaments. Les inducteurs et inhibiteurs de la Pgp sont proches de ceux du CYP3A4 (**Annexe 3**).

Interactions pharmacodynamiques augmentant les effets indésirables de la ciclosporine

Il existe aussi des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques ayant pour conséquence la majoration des effets toxiques de la ciclosporine. C'est le cas des médicaments néphrotoxiques (**Annexe 4**) avec pour contre-indication la rosuvastatine (CRESTOR). Il y a aussi les médicaments majorant l'hyperkaliémie (**Annexe 5**).

Tableau 7. Effets de la ciclosporine sur les autres médicaments. *CI* : association contre-indiquée, *AD* : association déconseillée, *PE* : association nécessitant des précautions d'emploi (56) (57)

Médicament	Description
Dabigatran CI	Augmentation des saignements (2 fois la concentration)
Aliskiren CI	Augmentation des effets indésirables (5 fois la concentration)
rosuvastatine CI autres statines PE ezetimibe AD	Augmentation du risque de rhabdomyolyse
colchicine AD	Risque surdosage toxique par ↓ élimination
nifédipine AD	Addition des effets indésirables à type de gingivopathie
répaglinide AD	Augmentation de la concentration par majoration de l'absorption

3.1.3 Tacrolimus PROGRAF, ADVAGRAF, MODIGRAF

Le tacrolimus (FK506) est un antibiotique de la famille des macrolides. Il est commercialisé sous la forme à libération immédiate PROGRAF ou MODIGRAF, et sous la forme à libération prolongée ADVAGRAF. Il a longtemps été utilisé en alternative de la ciclosporine mais est aujourd'hui prescrit en première intention (75% des patients 1 an après la transplantation en 2008-2011 (1)). Au niveau de l'efficacité, il n'y a pas de différence constatée en termes de mortalité à 1 an entre les 2 molécules. Les personnes traitées par tacrolimus ont toutefois moins d'épisodes de rejet aigu (52).

A l'unité 21, le tacrolimus est prescrit en alternative à la ciclosporine chez les femmes (hirsutisme provoqué par la ciclosporine) et les patients à haut risque immunologique (race noire, retransplantation, patients immunisés). En revanche, le tacrolimus est contre-indiqué chez les personnes ayant un diabète ou un risque de développer un diabète.

Mécanisme d'action

Tout comme la ciclosporine, le tacrolimus est un inhibiteur de calcineurine. Une fois rentré dans la cellule, il se fixe au FKBP (FK506 binding protein) et le complexe formé bloque la calcineurine.

Modalités d'administration

Posologie : la dose d'entretien est d'environ 0.0075 mg/kg/j, en 2 prises espacées de 12h ($t \frac{1}{2} = 12h$) pour le PROGRAF et MODIGRAF ou en 1 prise par 24h le matin pour l'ADVAGRAF LP. Elle est adaptée en fonction de la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus et de sa tolérance.

Modalités spécifiques de prise (58): Le tacrolimus est disponible sous forme orale (gélules ou granulés pour suspension buvable) (**Annexe 1**) et intraveineuse (IV) (réserve hospitalière). Les formes orales doivent être prises toujours dans les mêmes conditions et de préférence en dehors des repas (1h avant ou 2h après pour une absorption optimale) pour garder une même biodisponibilité et sans consommer de pamplemousse.

Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus

Comme pour la ciclosporine, un dosage sanguin du tacrolimus est effectué pour équilibrer au mieux la balance rejet/effets indésirables (spécifiquement néphrotoxicité et neurotoxicité). Comme pour la ciclosporine, le dosage de la concentration résiduelle (C0) de tacrolimus est effectué, c'est à dire juste avant la prise du médicament.

La fréquence des dosages diminue en fonction du temps écoulé après la transplantation. La fourchette dans laquelle doit-être comprise C0 est de 8-15 µg/L durant les trois premiers mois puis diminue ensuite à 3-8 µg/L.

Une surveillance systématique des concentrations doit être réalisée lors de modification de posologie ou du protocole d'immunosuppression ou en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses ou encore en cas de diarrhées.

Effets indésirables spécifiques et prise en charge associée

Les effets indésirables du tacrolimus sont proches de ceux retrouvés avec la ciclosporine. Toutefois, le tacrolimus provoque plus de diabète, de toxicité hépatique et de neurotoxicité mais moins de néphrotoxicité (risque relatif ciclosporine / tacrolimus de 1.4 (1)) d'hypertension, de dyslipidémie.

Tableau 8. Effets indésirables du tacrolimus : description et prise en charge.

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Toxicité rénale</i>	Effet indésirable majeur et limitant Insuffisance rénale aiguë ou chronique +/- réversible, dose dépendante	Contrôle clairance créatinine Adaptation posologique Hydratation (2-3L/j)
<i>Hypertension artérielle</i>	Moindre qu'avec la ciclosporine (59)	Contrôle pression artérielle Régime hyposodé Adaptation posologique et antihypertenseurs
<i>Neurotoxicité : tremblements des extrémités, paresthésies, céphalées, insomnies...</i>	Plus marquée que la ciclosporine Dose-dépendante Début de traitement puis s'estompent	Adaptation posologique
<i>Toxicité hépatique</i>	Plus fréquent que la ciclosporine Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine dose dépendant	Surveillance enzymes hépatiques, bilirubine Adaptation posologique voire arrêt
<i>Toxicité hématologique</i>	Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillance hématologique Adaptation posologique
<i>Troubles digestifs</i>	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées	
<i>Troubles glucidiques</i>	Hyperglycémie (40%), diabète (59)	Glycémie à jeun Mesures hygiéno-diététiques Adaptation posologique, antidiabétiques
<i>Dyslipidémie</i>	Bien moindre que la ciclosporine (60)	Mesures hygiéno-diététiques Statines...
<i>Hyperkaliémie</i>	Moindre qu'avec la ciclosporine	Contrôle kaliémie Hypokalémiant
<i>Hypomagnésémie</i>	Moindre qu'avec la ciclosporine	Magnésium

Interactions avec le tacrolimus (56) (57)

Interactions pharmacocinétiques modifiant les taux sanguins de tacrolimus

Les interactions rencontrées avec le tacrolimus sont comparables à celles observées avec la ciclosporine car le tacrolimus est aussi un substrat du CYP3A4. C'est aussi un inhibiteur du CYP 3A4, donc il existe de nombreuses interactions pharmacocinétiques (**Annexe 2**). Le tacrolimus est contre-indiqué en association avec le kétoconazole et le millepertuis. Encore une fois, il faut sensibiliser le patient au risque d'interaction médicamenteuse lors de consommation de pamplemousse ou de millepertuis. Tous les topiques gastriques anti-acides (MAALOX, ...), argiles (GAVISCON), le calcium, le zinc sont à prendre à distance (2 heures) du tacrolimus pour ne pas perturber son absorption. Lorsque l'association n'est pas contre indiquée, la surveillance de la concentration résiduelle de tacrolimus est primordiale. Le tacrolimus est un substrat de la Pgp (**Annexe 3**).

Interactions pharmacodynamiques augmentant la iatrogénie du tacrolimus

Comme pour la ciclosporine, il faut faire attention lors de l'administration de médicaments néphrotoxiques (**Annexe 4**) ou majorant l'hyperkaliémie (**Annexe 5**).

Effets du tacrolimus sur les autres médicaments

Tableau 9. Effets du tacrolimus sur les autres médicaments. *CI* : association contre-indiquée, *PE* : association nécessitant des précautions d'emploi (56)

Médicament	Description
Dabigatran CI	Augmentation du risque hémorragique (↑2 fois la concentration)
Sevelamer PE	Diminution de la concentration du tacrolimus donc à prendre à distance
Substrats du CYP 3A4 (ciclosporine CI)	Augmentation de la toxicité par diminution de la métabolisation

3.1.4 Mycophénolate CELLCEPT, MYFORTIC

Le mycophénolate mofétil (MMF) CELLCEPT (1996) et la forme gastro-résistante mycophénolate sodique (SMF) MYFORTIC (2003) sont maintenant utilisés en première intention dans la trithérapie d'entretien post-transplantation cardiaque (87% des patients 1 an après la transplantation en 2008-2011 (1)), à la place de l'azathioprine IMUREL (4% des patients 1 an après la transplantation en 2008-2011). En effet, le MMF, en comparaison avec l'azathioprine réduit le risque de rejet et de mortalité même si il est associé à un nombre accru de troubles digestifs et infections (61). Le MMF et le SMF ont une efficacité et sureté d'utilisation similaires (62) (63). Le MYFORTIC n'a toutefois pas l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en transplantation cardiaque (64).

A l'unité 21, le MMF est utilisé en première intention dans la trithérapie immunosuppressive. Le SMF est utilisé en cas d'intolérance digestive au MMF.

Mécanisme d'action (65)

Le mycophénolate est un antimétabolite. Le MMF est une prodrogue libérée dans l'estomac et le SMF est un sel libéré dans l'intestin. Ces deux molécules se métabolisent en acide mycophénolique (MPA), lequel inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme impliquée dans la « synthèse de novo » des nucléosides guanosidiques. Les lymphocytes, privés de purines ne peuvent pas entrer dans le cycle de division cellulaire et la réponse immunitaire n'a pas lieu (**Figure 5**). Pour fabriquer les nucléotides, les lymphocytes dépendent de manière prédominante de la voie de « synthèse de novo », contrairement à d'autres cellules qui ont une seconde voie « de sauvetage ». Par conséquent, le mycophénolate est spécifique des

lymphocytes. Cette molécule, par un autre mécanisme d'action, a aussi des propriétés anti-inflammatoires. Au niveau de la pharmacocinétique, le MPA est métabolisé principalement en MPAG (acide mycophénolique glucuroconjugué), lequel est ré-hydrolysé en MPA provoquant ainsi un deuxième pic de concentration.

Modalités d'administration

Posologie : la dose d'entretien du CELLCEPT est 2-3 g /j. Celle du MYFORTIC est de 1440 mg/j, à prendre en 2 prises par jour espacées de 12h. Cette posologie est adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance du médicament. En cas d'association conjointe avec le PROGRAF, la dose maximale de CELLCEPT est de 2g/j (levée de l'interaction avec la ciclosporine).

Modalités spécifiques de prise (58): le mycophénolate existe sous forme orale (gélules, comprimés, suspension buvable, comprimés gastro-résistants) (**Annexe 1**) et IV. Les formes orales doivent être prises toujours dans les mêmes conditions (mais de préférence en dehors des repas pour une absorption optimale) pour garder une même biodisponibilité.

Suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate

Actuellement, les posologies de mycophénolate sont adaptées en fonction de la tolérance clinique (66). Un dosage des concentrations plasmatiques de MPA peut être effectué pour mesurer l'aire sous la courbe (AUC), mais ceci est controversé et n'est pas fait en routine à l'unité 21. Cependant cette mesure pourrait être utile dans les situations suivantes : rejet, insuffisance rénale ou hépatique, diarrhée, modification des concentrations d'albumine (forte liaison aux protéines plasmatiques), modification du traitement immunosuppresseur associé (la ciclosporine les corticoïdes et la rifampicine

diminuent l'AUC), interactions médicamenteuses ou changement de formulation d'acide mycophénolique.

Effets indésirables spécifiques et prise en charge associée

Le MMF et le SMF présentent les mêmes effets indésirables. Le SMF a été commercialisé dans le but de diminuer l'incidence des diarrhées par rapport au MMF mais ce bénéfice est controversé (62) (63) (67). Le **tableau 9** décrit les effets indésirables rencontrés avec le mycophénolate ainsi que la prise en charge associée. A noter que les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs et hématologiques.

Tableau 9. Effets indésirables du mycophénolate : description et prise en charge associée.

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Troubles digestifs : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements</i>	Très fréquents (1/3) Peuvent diminuer l'efficacité des traitements Dose dépendant	Adaptation de la posologie voire changement de médicament Mesures hygiéno-diététiques
<i>Toxicité hématologique</i>	Leucopénie, thrombopénie, anémie Dose dépendant Réversible en une semaine	Surveillance NFS Adaptation posologique
<i>Troubles généraux Fièvre, douleurs diffuses, céphalées, asthénie</i>	Peu fréquents	Prise en charge symptomatique

Contre indication

Le mycophénolate est tératogène. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. En conséquence, il ne doit pas être instauré avant une vérification des β hCG. Une

contraception efficace doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt.

Interactions avec le mycophénolate

Les interactions médicamenteuses avec le mycophénolate ont pour conséquences une augmentation ou une baisse de sa concentration, de celle du MPA ou du MPAG (56). Il s'agit d'interactions de faible niveau (« à prendre en compte »). Pour y remédier, il peut être nécessaire de faire une adaptation posologique (cas de la ciclosporine) ou de prendre les médicaments à distance (cas des antiacides, sels de Fer, d'aluminium, magnésium, cholestyramine)

Tableau 10. Interactions médicamenteuses avec le mycophénolate (56).

Médicament	Description
Aciclovir, Probénicide	Augmentation de la concentration du MPAG par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire
Ganciclovir Cotrimoxazole	Augmentation de la concentration du MPAG par mécanismes d'action proche
IPP Fluoroquinolones Penicillines A	Diminution de la concentration du MPA (30%)
Antiacides	Diminution de la concentration du MPA par diminution de son absorption
Sels de Fer Al, Mg	Diminution de la concentration du MPA par chélation du MPA
Cholestyramine Métrondazole	Diminution de la concentration du MPA (40%) par blocage du cycle entéro-hépatique
Ciclosporine	Diminution de la concentration du MPA par compétition avec la Pgp
Rifampicine	Diminution de la concentration du MPA (18-70%)
Azathioprine	Augmentation de la toxicité par similarité d'action

3.1.5 Corticoïdes

Les corticoïdes font parti du protocole d'immunosuppression d'entretien depuis le début de l'histoire de la transplantation. Cependant leur utilisation prolongée est associée à une morbidité significative. Ainsi la stratégie actuelle vise à réduire leur utilisation (52).

Mécanisme d'action

Les corticoïdes régulent l'expression des gènes en se fixant sur leur région promotrice ou en inhibant la fixation des facteurs de transcription (68). Leurs effets immunosuppresseurs s'expliquent par la diminution de l'expression des molécules de CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité) et par l'inhibition des gènes codant pour des cytokines dont l'IL2, ce qui bloque l'activation du lymphocyte T (**Figure 5**). Les corticoïdes ont aussi un effet anti-inflammatoire en inhibant l'expression des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires et en favorisant l'expression des gènes codant pour des cytokines anti-inflammatoires.

Modalité d'administration

Posologie : La posologie initiale *per os* est en moyenne de 1 mg/kg/j, puis elle diminue progressivement pour atteindre environ 0,1 mg/kg/j à 1 an. La dose est ajustée en fonction de la tolérance.

Modalités spécifiques de prise : les corticoïdes sont disponibles sous forme orale (**Annexe 1**) et IV (SOLUMEDROL). Dans la période immédiate post-transplantation, plusieurs prises par jour (matin et midi) peuvent être prescrites. Une réduction des doses permettant une prise par jour sera rapidement effectuée (matin pendant le repas). Les molécules les plus utilisées sont : la prednisolone SOLUPRED, la prednisone CORTANCYL, la méthylprednisolone MEDROL.

Optimisation posologique

En raison de l'absence de relation concentration/efficacité, l'instauration d'un suivi thérapeutique pharmacologique ne présente aucun intérêt. L'adaptation de la posologie des corticoïdes se fait en fonction de la clinique : risques de rejet et tolérance au traitement, avec en particulier, les complications inhérentes à la corticothérapie au long cours (57). Pour les patients à faible risque de rejet, un sevrage progressif des corticoïdes peut être envisagé après 6 mois, avec une surveillance par des biopsies endomyocardiques après chaque palier de sevrage des corticoïdes, afin de diagnostiquer précocement un éventuel rejet (48). Actuellement, plus de la moitié des patients transplantés (51%) n'ont plus de corticoïdes cinq ans après la transplantation (1).

Effets indésirables spécifiques et prise en charge associée

Si certains effets indésirables peuvent apparaître rapidement (insomnie, ulcères gastroduodénaux), les effets les plus dommageables se manifestent après plusieurs mois voire années de traitement.

Tableau 11. Effets indésirables des corticoïdes : description et prise en charge

	Effet indésirables	Description	Prise en charge
Troubles métaboliques	<i>Troubles glucidiques</i>	Hyperglycémie Résistance à l'insuline Diabète	Adaptation posologique Glycémie à jeun Mesures hygiéno-diététiques Antidiabétiques oraux, insuline
	<i>Troubles lipidiques (lipolyse)</i>	Hypercholestérolémie Visage gonflé	Adaptation posologique Bilan lipidique Mesures hygiéno-diététiques normolipémiants
	<i>Troubles protéiques (protéolyse)</i>	Fonte musculaire Ostéoporose Atrophie cutanée (retard de cicatrisation)	Adaptation posologique Mesures hygiéno-diététiques Calcium, biphosphonates
Troubles ioniques	<i>Hypocalcémie</i>	Baisse de l'absorption du calcium Ostéoporose	Surveillance calcémie Mesures hygiéno-diététiques Calcium
	<i>Rétention hydro-sodée</i>	Réabsorption tubulaire Na Œdèmes Hypertension artérielle	Mesures hygiéno-diététiques
	<i>Hypokaliémie</i>	Fuite potassique	Surveillance kaliémie Sels potassiques
Autres	<i>Syndrome cushingoïde iatrogène</i>	Faciès lunaire, hirsutisme, acné, obésité tronculaire	Adaptation posologique
	<i>Troubles digestifs</i>	Ulcères gastroduodénaux	Prise des corticoïdes au cours du repas Fibroscopie Protecteur gastrique
	<i>Troubles neuropsychiques</i>	Euphorie, insomnie	Prise des corticoïdes le matin
	<i>Troubles visuels</i>	Cataracte, kératite	Surveillance ophtalmologique

Interactions avec les corticoïdes

Il n'existe aucune contre-indication avec l'association de médicaments. Les corticoïdes sont des substrats du CYP 3A4. Il peut exister des modifications de leur concentration avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (**Annexe 2**). A noter que tous les topiques gastriques anti-acides (MAALOX, ...), argiles (GAVISCON) sont à prendre à distance (2 heures) pour ne pas perturber leur absorption. Les autres interactions notables (précautions d'emploi) sont celles pouvant aboutir à une majoration de la toxicité des corticoïdes (**Tableau 12**).

Tableau 12. Interactions médicamenteuses avec les corticoïdes (56).

Médicament	Description
Anti-inflammatoires	Augmentation du risque hémorragique
Fluroquinolones	Augmentation du risque de tendinopathie
Hypokaliémiantes Médicaments torsadogènes	Augmentation de l'hypokaliémie et risque de torsades de pointes

3.1.6 Evérolimus CERTICAN et sirolimus RAPAMUNE

Le sirolimus (ou rapamycine) RAPAMUNE (2001) et l'évérolimus CERTICAN (2004) sont utilisés chez environ 9% des patients un an après la transplantation cardiaque et 20% des patients cinq ans après la transplantation (1). L'évérolimus est le plus souvent prescrit (gestion plus simple des prises médicamenteuses par rapport à la ciclosporine). Le sirolimus n'a pas d'AMM en transplantation cardiaque. Ces deux molécules ont une efficacité comparable mais des profils pharmacocinétiques différents : la demi-vie de l'évérolimus est plus courte que celle du sirolimus (28 h contre 62 h) et atteint des concentrations sanguines stables plus rapidement (4 jours contre 5-7 jours) (69). Ces molécules ont pour avantages de diminuer la progression de l'athérosclérose du greffon, de ne pas être carcinogènes ni néphrotoxiques. Ainsi, elles ont leur place dans la

stratégie immunosuppressive chez certains patients, en particulier ceux ayant une mauvaise fonction rénale, un haut risque d'athérosclérose du greffon ou de cancer. Elles sont utilisées dans les protocoles de conversion avec la ciclosporine ou le MMF. Elles ne sont jamais introduites d'emblée après une transplantation car elles gênent la cicatrisation et favorisent les épanchements pleuraux et péricardiques.

Mécanisme d'action

Le sirolimus et l'évérolimus sont des inhibiteurs de la mammalian target of rapamycin (m-TOR). Cette dernière est une enzyme activée suite à l'interaction de l'IL-2 avec son récepteur. Elle est alors impliquée dans la progression du cycle de division cellulaire (passage de la phase G1 à la phase S) (**Figure 5**). Les inhibiteurs de m-TOR ont donc un effet synergique avec les inhibiteurs de calcineurine sur le lymphocyte T, ce qui permet de diminuer la posologie de la ciclosporine pour atténuer sa néphrotoxicité. Les inhibiteurs de m-TOR ont aussi des propriétés anti-tumorales (spécialités AFINITOR et VOTUBIA) et limitent l'épaississement de l'intima.

Modalités d'administration

Posologie : la dose d'entretien de l'évérolimus est de 0.75 mg deux fois par jour, les 2 prises étant espacées de 12 h. La dose d'entretien du sirolimus est de 2 -5 mg/j en 1 prise. La posologie est adaptée en fonction de la concentration sanguine, de la tolérance, et de la nature des immunosuppresseurs associés (2 mg/j de sirolimus en présence ciclosporine et 5 mg/j en son absence).

Modalités spécifiques de prise (58) : Les deux molécules sont disponibles sous forme orale (comprimé, comprimé dispersible, solution buvable) (**Annexe 1**). Elles doivent être prises toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) pour

garder une même biodisponibilité et sans consommer de pamplemousse. Le sirolimus doit être pris 4h après la prise de ciclosporine. L'évérolimus se prend en même temps que le NEORAL.

Suivi thérapeutique pharmacologique

Les posologies des inhibiteurs de m-TOR, sont ajustées par la mesure des concentrations sanguines résiduelles (70).

Une surveillance régulière est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lors de l'administration concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur puissant du CYP 3A4, lors d'un changement de formulation de ciclosporine ou en cas de modification de la posologie de ciclosporine.

Pour l'évérolimus, les concentrations résiduelles sont mesurées 4-5 jours après une précédente modification de dose. Elles doivent être comprises entre 3-8 ng/mL.

Pour le sirolimus, les concentrations résiduelles sont mesurées 5-7 jours après une précédente modification de dose. Elles doivent être comprises entre 4-12 ng/mL en présence de ciclosporine et 12-15ng/mL en absence de ciclosporine.

Effets indésirables spécifiques et prise en charge associée

Les effets indésirables spécifiques les plus fréquents sont l'hyperlipidémie et la toxicité hématologique.

Tableau 13. Effets indésirables des inhibiteurs de m-TOR : description et prise en charge associée (69) (71).

Effet indésirables	Description	Prise en charge
<i>Dyslipidémie</i>	Très fréquent Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie	Surveillance du bilan lipidique Mesures hygiéno-diététiques hypocholestérolémiant
<i>Toxicité hématologique</i>	Leucopénie très fréquente anémie, thrombopénie	Surveillance hématologique Adaptation posologique
<i>Lymphocèle (retard de cicatrisation)</i>	Sirolimus > évérolimus	Précautions supplémentaires lors d'interventions
<i>Acné, rash</i>		Adaptation posologique Traitement dermatologique
<i>Œdèmes</i>	Angioœdème Œdèmes périphériques	Adaptation posologique Antiallergiques, diurétiques, adaptation inhibiteurs calciques
<i>Toxicité pulmonaire</i>	Pneumopathies	
<i>Troubles digestifs</i>	Diarrhées, dyspepsie	Mesures hygiéno-diététiques
<i>Aphtes</i>		Hygiène locale Traitements locaux
<i>Protéinurie</i>		Adaptation posologique

Interactions avec les inhibiteurs de m-TOR

Le sirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A4. Il existe donc des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques nécessitant de contrôler les concentrations résiduelles sanguines (**Annexe 2**). Comme pour les inhibiteurs de calcineurine, le patient doit être sensibilisé sur le risque de consommation de pamplemousse ou de millepertuis. Ce sont aussi des substrats de la Pgp (**Annexe 3**).

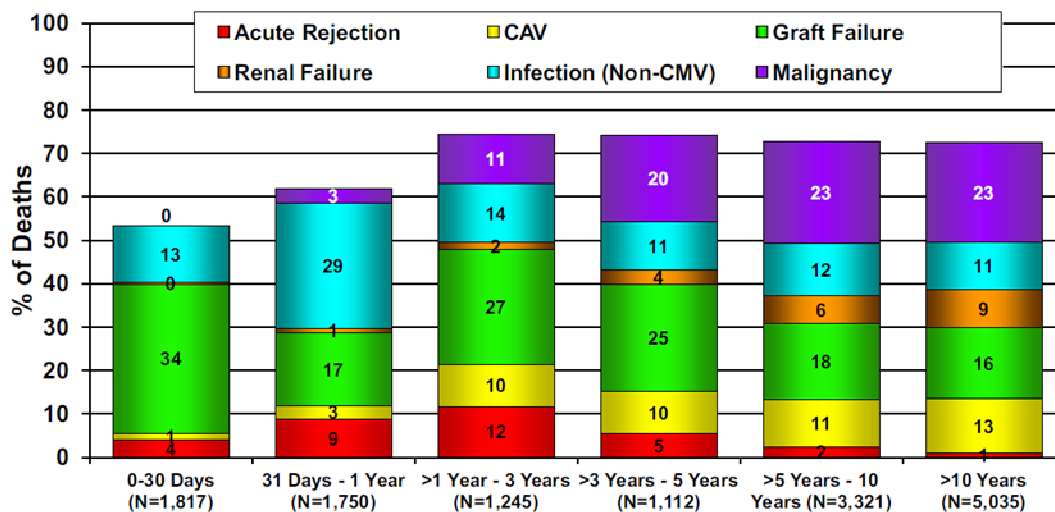
L'administration avec la ciclosporine entraîne une augmentation des concentrations sanguines des inhibiteurs de m-TOR (56) (57) et une majoration de la néphrotoxicité de

la ciclosporine. Par conséquent, lors de prescription concomitante avec la ciclosporine et après son arrêt, une surveillance des concentrations sanguines doit être effectuée, voire éventuellement une adaptation de la posologie des 2 types d'immunosuppresseurs. Un contrôle de la fonction rénale devra également être réalisé.

3.2 Prévention des cancers

Les cancers représentent une complication commune à tous les immunosuppresseurs. Le risque de développer un cancer est en moyenne 2 à 4 fois plus élevé chez les patients transplantés que dans la population générale (72) (73) et représente la première cause de mortalité à long terme (1) (**Figure 6**). Chez les patients transplantés depuis 15 ans, près de la moitié ont eu un cancer diagnostiqué (74). Les cancers les plus fréquemment retrouvés chez ces patients sont les cancers cutanés (29%) et les lymphomes (6%).

Figure 6. Causes de mortalité à plusieurs périodes post transplantation cardiaque, d'après le registre de l'international society for heart and lung transplantation (ISHLT) (1)



Les immunosuppresseurs favorisent la carcinogénèse de manière :

- **directe** : la ciclosporine, le tacrolimus et l'azathioprine ont des propriétés pro-tumorales. Par contre, les inhibiteurs de m-TOR sont dotés d'une activité anti-tumorale par des mécanismes antiprolifératifs et anti-angiogéniques. L'intensité et la durée des traitements sont corrélées à une augmentation des cancers. Le tacrolimus et la ciclosporine sont comparables au niveau de l'incidence des cancers.

- **indirecte** : l'immunodépression favorise le développement d'infections (73) ayant pour origines des agents pathogènes responsables de cancers (lymphomes / Virus Epstein Barr (EBV), sarcome de Kaposi/ herpes virus humain 8, col de l'utérus/ papillomavirus humain, foie/virus de l'hépatite B ou C, estomac/Helicobacter pylori)

D'autres facteurs oncogènes sont plus classiquement retrouvés comme la susceptibilité individuelle, l'exposition solaire et la consommation de tabac ou d'alcool.

La prévention du risque carcinologique passe donc par un bon monitoring des traitements immunosuppresseurs, la prévention des infections et le respect d'une bonne hygiène de vie. En ce qui concerne les cancers cutanés, les patients doivent se protéger du soleil (vêtements recouvrants, chapeau, crème solaire 50+...), s'examiner régulièrement pour dépister l'apparition de grains de beauté suspects (critères ABCDE) et consulter régulièrement un dermatologue.

Une étude publiée récemment montre que l'utilisation des statines pourrait être associée à une diminution de l'apparition des cancers de 65% (75).

3.3 Prévention des infections

Les infections représentent une complication commune à tous les immunosuppresseurs. Elles constituent une importante cause de morbidité et de mortalité chez les patients transplantés. Le risque est maximal durant les 3 à 6 premiers mois (1) et quand l'immunosuppression est augmentée pour traiter un rejet. Néanmoins, le traitement immunosuppresseur est à prendre à vie donc les patients restent plus vulnérables que la population générale vis-à-vis des infections.

Les germes incriminés diffèrent selon le temps écoulé depuis la transplantation (**Figure 7**). Les infections virales les plus couramment rencontrées sont celles des virus herpes (HHV) avec le cytomégalovirus (CMV ou HHV-5), le virus Epstein Barr (EBV ou HHV-4), les herpès simplex (HSV ou HHV1-2), le virus de la varicelle et du zona (VZV ou HHV-3). Il y a beaucoup d'infections bactériennes à gram + avec un tropisme pulmonaire (76). Parmi les infections parasitaires, les infections les plus fréquentes sont la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) et la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii/carinii*).

Figure 7. Chronologie des infections post transplantation selon Patel G. et Huprikar S (77)

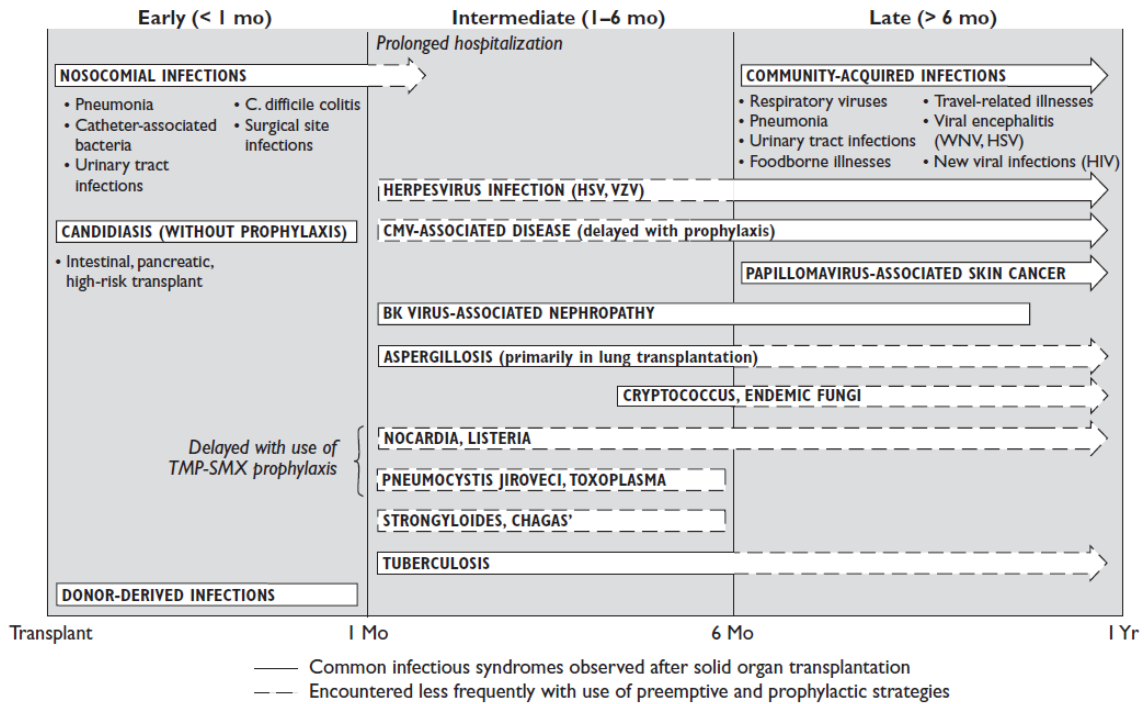


Figure. Potential infectious complications following transplantation. CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes simplex virus; TMP-SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole; WNV = West Nile virus.

Pour minimiser le risque d'apparition d'infection, il faut :

- Contrôler et comparer les sérologies du donneur et du receveur :

Cela permet de dépister des infections latentes susceptibles d'être transmises par le greffon et d'adapter les traitements prophylactiques anti-infectieux post-transplantation. Il s'agit des germes ou infections suivantes :

- VIH
- Hépatite A, B, C
- toxoplasmose
- Herpes simplex virus
- syphilis
- Varicelle-zona
- Epstein Barr
- Cytomégalo virus

- Effectuer les vaccins nécessaires avant et après la transplantation :

Les vaccins vivants atténués doivent être faits avant la transplantation car ils sont contre-indiqués par la suite. Après la transplantation, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chacun des vaccins. Les recommandations vaccinales relatives à la

transplantation d'organes solides sont publiées chaque année dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'institut national de veille sanitaire.

○ Adapter les traitements immunosuppresseurs ainsi que leur posologie :

Le tacrolimus et la ciclosporine sont comparables au niveau de l'incidence des infections. Les patients traités par le mycophénolate ont plus d'infections à herpès ou à cytomégalovirus (61). Cet effet semble être dose-dépendant (les patients recevant 2g/j de MMF ont moins d'infections que ceux recevant 3g/j).

○ Avoir une hygiène de vie adéquate (78) :

Les patients doivent être éduqués pour mettre en pratique des compétences leur permettant de limiter leur exposition aux infections. Les notions à aborder sont :

- Les infections transmises par contact direct ou inhalation
- La sécurité alimentaire (à aborder avec le diététicien)
- Les infections pouvant être transmises par les animaux (notamment de compagnie)
- Les maladies sexuellement transmissibles
- Les infections pouvant être contractées lors de voyage (79)

○ Prendre des traitements pour la prévention anti-infectieuse

Les infections les plus couramment transmises sont systématiquement prévenues dans un protocole médicamenteux la première année post-transplantation.

3.3.1 Prévention des infections virales à herpès

Les antiviraux prescrits visent à prévenir les infections à CMV, HSV, VZV. Ils dépendent des sérologies du couple donneur (D) / receveur (R) pour le CMV. Une surveillance de la séroconversion pour le CMV et l'EBV est faite une fois par semaine

pendant 1 mois, à l'arrêt de la prévention par le valganciclovir, à chaque hospitalisation durant première année, puis une fois par an.

Tableau 14. Chimio prophylaxie des infections virales selon les statuts sérologiques donneur/receveur pour le CMV, protocole de l'unité 21.

D+/R- ou D+/R+ ou D-/R+	D-/R-
valganciclovir ROVALCYTE pendant 3 mois	Valaciclovir ZELITREX pendant 2 mois

3.3.1.1 Valganciclovir ROVALCYTE

Modalités d'administration

Posologie : 900 mg /jour en 1 prise, à prendre au cours d'un repas (meilleure absorption). La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale (58).

Modalités spécifiques de prise : Le valganciclovir est disponible sous forme comprimé ou solution buvable (**Annexe 1**). Ce médicament doit être manipulé avec précaution car il est tératogène et carcinogène.

Effets indésirables et prise en charge associée

Tableau 15. Effets indésirables du valganciclovir : description et prise en charge (54).

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Toxicité hématologique</i>	Neutropénie (40%), thrombopénie (5-20%), anémie (6%) Dose-dépendant, réversible	Surveillance numération formule avec plaquettes.
<i>Troubles neuro-psychiques</i>	Convulsions (3%), troubles du comportement, de l'attention (3%)	
<i>Troubles digestifs</i>	Surtout anorexie, nausées et vomissements (6-14%)	Mesures hygiéno-diététiques
<i>Réaction allergique</i>	Rash cutané (7%), fièvre (6%)	

Contre-indication

Ce médicament est tératogène. Les patients doivent en être informés et prendre des précautions lors de rapports sexuels pendant le traitement et dans les 3 mois suivants son arrêt.

Interactions médicamenteuses

L'association de valganciclovir avec d'autres médicaments myelotoxiques comme le mycophénolate et le triméthoprime nécessite une surveillance étroite de la fonction hématologique.

3.3.1.2 Valaciclovir ZELITREX

Posologie et Modalités d'administration

Le valaciclovir se présente sous forme de comprimés (**Annexe 1**). La posologie est de 500mg/j. Elle doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale (58). Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors d'un repas.

Effets indésirables et prise en charge associée

Tableau 16. Effets indésirables du valaciclovir : description et prise en charge (54).

Effet indésirables	Description	Prise en charge
<i>Céphalées</i>	11-14%	antalgique
<i>Troubles digestifs</i>	Nausées vomissements (20%), diarrhée ou constipation (10%)	Mesures hygiéno- diététiques
<i>Troubles rénaux</i>	Cristallurie Elévation réversible de la créatininémie	Hydratation correcte Adaptation posologique

3.3.2 Prévention des infections parasitaires à *Pneumocystis jiroveci* (carinii) et *Toxoplasma gondii*

Un traitement prophylactique systématique des infections parasitaires est mis en place avec le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole BACTRIM 400/80mg (BACTRIM ADULTE) pendant 1 an. Les sujets à haut risque de toxoplasmose (D+/R-) prennent le BACTRIM ADULTE de manière définitive.

Posologie et Modalités d'administration

Le BACTRIM ADULTE se présente sous forme de comprimés (**Annexe 1**).

La posologie est de 1 cp/j ou 1 cp/48h. Elle doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou de leucopénie. (58) Les comprimés doivent être avalés en entier avec une quantité suffisante de liquide (eau) pendant un repas.

Effets indésirables et prise en charge associée

Tableau 17. Effets indésirables du BACTRIM : description et prise en charge (54).

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Troubles hématologiques</i>	Leucopénie, thrombopénie, anémie	Surveillance numération formule avec plaquettes.
<i>Hyperkaliémie</i>		Surveillance de la kaliémie
<i>Troubles cutanés</i>	Eruptions cutanées voir syndrome de Lyell (rare)	Arrêt du médicament

Interactions médicamenteuses

Une surveillance hématologique accrue est effectuée avec les médicaments associés dans le traitement post transplantation (valganciclovir...). Le méthotrexate et la procaine sont contre-indiqués. Une surveillance de la kaliémie est effectuée lors de l'association avec d'autres médicaments hyperkaliémiants (**Annexe 5**). Il y a un risque accru d'hypoglycémie en cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant.

3.3.3 Prévention des infections fongiques à Candida

La prévention des infections fongiques est faite avec de l'amphotéricine B FUNGIZONE pendant 1 mois.

3.3.3.1 Amphotéricine B FUNGIZONE

Posologie et Modalités d'administration

La FUNGIZONE se présente sous forme de suspension buvable. La posologie est de 3-4 cuillères à café (1 cuillère à café = 5mL par prise) par jour à prendre en dehors des repas (améliore l'action locale) (58).

Effets indésirables

Il y a peu d'effets indésirables avec ce médicament car il a une action locale et n'est pas absorbé. On observe parfois des nausées ou vomissements qui nécessitent un arrêt du traitement

Interactions médicamenteuses

Les médicaments sont prendre à distance (2 heures) de la FUNGIZONE qui a une action topique.

3.4 Autres prises en charge systématiques ou courantes

Dans cette partie ne seront détaillés que les médicaments instaurés systématiquement après la transplantation à l'unité 21.

3.4.1 Prévention de l'hyperlipidémie

La prévalence de l'hyperlipidémie est de 73% à 1 an post-transplantation et 91% à 5 ans (74). Les immunosuppresseurs mis en cause sont les inhibiteurs de calcineurine et les corticoïdes. L'hyperlipidémie représente un facteur classique de risque cardiovasculaire et est associée au développement de l'athérosclérose du greffon (rejet tardif) (52).

La prise en charge de l'hyperlipidémie est systématique après chaque transplantation et consiste à :

- Adapter le traitement immunosuppresseur
- Respecter des mesures hygiéno-diététiques : exercice physique adapté, contrôle du poids.
- Utiliser des médicaments hypocholestérolémiants, en premier lieu les statines.

3.4.1.1 Statines

Les statines sont hypocholestérolémiantes et ont des propriétés immunosuppressives d'où leur utilisation systématique en post transplantation. Les statines diminueraient l'incidence des cancers, selon une étude publiée récemment (75). Leur utilisation est associée à une diminution significative de la mortalité à 1 an (80) (81). Ce bénéfice perdure après 10 ans et une diminution de la maladie coronarienne du greffon est observée (82). L'action immunosuppressive des statines n'est pas totalement comprise.

Elles modifieraient entre autre l'expression du CMH-II et diminueraient l'activité des cellules NK (natural killer) (83) (52).

La pravastatine (ELISOR, VASTEN) est utilisée en première intention à l'unité 21. Cette molécule est la seule statine ayant une AMM en transplantation (« réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe »). De plus, cette statine présente l'avantage d'avoir un métabolisme indépendant du CYP 3A4.

Posologie et modalités d'administration

Les statines sont introduites à une posologie inférieure à celles utilisées pour la population générale du fait de leur toxicité et des interactions avec les inhibiteurs de calcineurine (52). Elles se prennent une fois par jour, en général le soir, pendant ou en dehors des repas.

A l'unité 21, la pravastatine est systématiquement prescrite à une posologie de 20 mg/j pendant une semaine puis 40mg/j par la suite car elle diminue significativement la mortalité, indépendamment du taux de cholestérol (82).

Effets indésirables et prise en charge associée

Le patient doit savoir que le traitement peut provoquer des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire et qu'il doit alors en informer le médecin.

Tableau 18. Effets indésirables des statines : description et prise en charge (54).

Effets indésirables	Description	Prise en charge
<i>Troubles digestifs (10%)</i>	Nausées, constipation ou diarrhée, dyspepsies	
<i>Troubles musculaires</i>	Myalgies ou faiblesse musculaire voire élévation des CPK voire rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale	Surveillance CPK Arrêt du traitement
<i>Troubles hépatiques</i>	↑ transitoire des transaminases	Surveillance des transaminases Arrêt si ↑ > 3 fois la normale

Interactions médicamenteuses

Les statines sont des substrats du CYP 3A4 (sauf la pravastatine). Leur association avec des inhibiteurs enzymatiques (**Annexe 2**) est déconseillée voire contre-indiquée avec les inhibiteurs les plus puissants par risque d'accumulation de la statine entraînant une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale. L'association avec les inhibiteurs de calcineurine est à surveiller. L'association de la rosuvastatine avec la ciclosporine est contre-indiquée.

3.4.2 Prévention de l'ostéoporose

Dans la première année suivant la transplantation, une perte de la densité minérale osseuse (DMO) de 6 à 10% (fémur, lombaires) est observée (52). La DMO se stabilise par la suite. Cela s'explique par l'utilisation des corticoïdes à de fortes doses durant les premiers mois post-transplantation. A long terme, 12% à 35% de fractures vertébrales sont observées.

La prise en charge de l'ostéoporose est systématique chez tous les patients transplantés.

Elle consiste à :

- adapter le traitement par les corticoïdes,
- pratiquer une activité physique adaptée pour augmenter la masse musculaire afin de limiter le risque de chutes et de fractures,
- avoir une supplémentation en calcium et vitamine D,
- prendre des biphosphonates. Ceci n'est pas systématique mais est fortement recommandé durant la première année post-transplantation (52).

3.4.2.1 Calcium et vitamine D3

Il existe une multitude de présentations (comprimés à croquer, sachets...) et de spécialités (CACIT D3, OROCAL D3, CALPEROS D3... et CALCIUM VIT D3 générique)

Posologie et modalités d'administration

La dose de calcium est de 1000-1500 mg/j et celle de vitamine D 400-1000UI/j. Le médicament se prend une fois par jour en général, pendant ou en dehors des repas.

Effets indésirables et prise en charge associée

Les effets indésirables sont rares et apparaissent surtout en cas de surdosage (hypercalcémie, déshydratation, anorexie, soif...) (54). Une surveillance de la calcémie et de la calciurie est effectuée et le médicament est arrêté en cas d'hypercalcémie et/ou hypercalciurie.

Interactions médicamenteuses

Le calcium modifie l'absorption du zinc, du fer, du fluor, du magnésium, des biphosphonates, des tétracyclines, des fluoroquinolones, de la ciclosporine et du tacrolimus. Le calcium sera pris à distance de ces médicaments. Une surveillance accrue de la calcémie est faite en cas d'association avec les diurétiques thiazidiques (hypercalcémie) ou les digitaliques (troubles du rythme).

3.4.3 Prévention de l'ulcère gastro-duodéal

Une prévention de l'ulcère gastro-duodéal est systématiquement faite à l'unité 21, au moins pendant les premières années suivant la transplantation. En effet, des problèmes gastriques (ulcère, reflux, perforation voire hémorragie digestive) peuvent être rencontrés à cause du stress des patients, de la prescription de nombreux médicaments après la transplantation, notamment des immunosuppresseurs qui agissent par action directe sur l'estomac (corticoïdes), ou en augmentant la vulnérabilité aux agents infectieux (*H. pylori*) (84). Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés.

3.4.3.1 Inhibiteurs de la pompe à protons

Plusieurs IPP sont à disposition (oméprazole, pantoprazole, esoméprazole, rabéprazole, lansoprazole). A l'unité 21, le pantoprazole est utilisé en première intention. En cas d'insuffisance rénale ou de thrombopénie, l'oméprazole est utilisé.

Posologie et modalités d'administration

Les IPP sont à prendre une fois par jour, 20 minutes avant un repas, de préférence le matin.

Effets indésirables et prise en charge associée

La tolérance des IPP est très bonne. En début de traitement et de manière transitoire, des céphalées et des troubles digestifs peuvent apparaître (nausées, vomissements, flatulences) (54).

Interactions médicamenteuses

Les IPP sont des substrats et inhibiteurs du CYP 2C19, mais peu d'interactions sont à noter.

3.4.4 Prise en charge de l'hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) après la transplantation est semblable à celle de l'hyperlipidémie (75% à 1 an et 90% à 5 ans) (74). Les immunosuppresseurs contribuent largement à son apparition de manière :

- directe, par leur mécanisme d'action
 - les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine > tacrolimus) en premier lieu
 - les corticoïdes, par rétention hydrosodée
- indirecte, par l'amplification des facteurs favorisant l'HTA :
 - insuffisance rénale (inhibiteurs de calcineurine)
 - hypercholestérolémie (corticoïdes)
 - diabète (corticoïdes, tacrolimus)

La prise en charge de l'HTA est primordiale pour conserver un greffon de bonne qualité, diminuer la morbidité et la mortalité. Une prévention est instaurée dans les premiers mois post-transplantation et consiste à (52) :

- adapter le traitement immunosuppresseur (corticoïdes surtout),
- respecter des mesures hygiéno-diététiques : régime pauvre en sel, exercice physique adapté, contrôle du poids, pas de tabagisme,
- utiliser des médicaments antihypertenseurs. Ces médicaments ne sont pas prescrits systématiquement après la transplantation mais dès lors que l’hypertension est déclarée. Il s’agit des inhibiteurs calciques (63% des cas dont l’amlodipine principalement), ou des inhibiteurs de l’enzyme de conversion (20%) ou des antagonistes de l’angiotensine II (16%) (85).

3.4.5 Prise en charge du diabète

La prévalence du diabète est de 28% à 1 an post-transplantation et 40% à 5 ans (74). Il est induit par les immunosuppresseurs, avec en premier lieu les corticoïdes et en second lieu les inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus > ciclosporine). Ce diabète augmente le risque d’infection, d’athérosclérose du greffon et de perte du greffon (52). Une surveillance de la glycémie et de l’hémoglobine glyquée doit être réalisée périodiquement afin de détecter l’apparition du diabète. La prise en charge repose alors sur des mesures hygiéno-diététiques voire un traitement antidiabétique.

PARTIE 3
ELABORATION DU REFERENTIEL
DE COMPETENCES

1. GENERALITES SUR LES REFERENTIELS DE COMPETENCES

EN ETP.

La mise en place d'un programme d'ETP nécessite l'élaboration de différents outils dont les référentiels de compétences, les outils de coordination, les outils pédagogiques et d'évaluation (86).

Un référentiel de compétences synthétise l'ensemble des situations clés, des activités et les compétences utilisées par les acteurs impliqués (87). Il présente un ensemble cohérent et significatif des compétences à acquérir par le biais de la formation.

Pour les acteurs intervenant dans le champ de l'éducation thérapeutique, le référentiel permet d'harmoniser les pratiques, de donner un cadre commun. C'est un support qui donne des repères mais qui n'est pas destiné à être utilisé ni pour un seul métier, ni pour un unique usage, ni de manière normative.

Il existe deux types de référentiels de compétences (86). Le référentiel destiné aux soignants (ou référentiel « soignants ») qui fait appel à des compétences pédagogiques, méthodologiques, de communication (87) (88). Le référentiel destiné aux patients (référentiel « patients ») qui établit l'ensemble des compétences (**Tableau 1**) permettant à ces derniers de gérer au mieux la maladie au quotidien. Notre travail porte sur ce second type de référentiel.

Lors de la conception d'un programme d'ETP, le référentiel « patients » est élaboré en regard d'une analyse générale de leurs besoins. Ensuite, au niveau de la démarche d'ETP, il peut être un outil pour chacune des 4 étapes :

- déceler les compétences existantes lors du diagnostic éducatif,
- définir les objectifs pédagogiques à atteindre pendant les séances éducatives,
- organiser et coordonner les séances,
- évaluer les compétences acquises.

2. METHODE D'ELABORATION DU REFERENTIEL

Pour élaborer notre référentiel, une recherche bibliographique a été effectuée afin d'analyser les référentiels « patients » existants (**Tableau 20**). Ainsi, les éléments clés qui les constituent ont été identifiés. Les référentiels sont établis à partir des modèles de compétences de la HAS, de Katz ou Gagnayre et al (**Tableau 1**). Les compétences sont décrites avec des verbes d'action. Des explications complémentaires, des exemples d'outils éducatifs (...) peuvent être retrouvés en regard des compétences définies.

Tableau 19. Exemples de référentiels "patients" élaborés en ETP.

Source	Matrice de compétences	Autres caractéristiques
Éducation thérapeutique et mucoviscidose de l'enfant : compétences, objectifs et conducteurs. (89) <i>et</i> L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? Présentation du référentiel des compétences adulte-enfant. (12)	Gagnayre et al.	- Référentiel parent et référentiel enfant selon l'âge. - Trois rubriques (une par colonne) : respiration, alimentation, génétique. Puis référentiel distinct pour chaque rubrique et par tranche d'âge
Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles. (90)	Gagnayre et al.	- Compétences classées selon l'âge du patient. - Les compétences prioritaires sont soulignées

Source	Matrice de compétences	Autres caractéristiques
Dermatite atopique : un référentiel d'éducation du malade (91)	Katz	<ul style="list-style-type: none"> - Trois référentiels selon l'âge des patients. - Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils) en face de chaque compétences. - Notion « être capable de »
Éducation thérapeutique du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique : proposition d'un programme structuré multiprofessionnel par la Task Force française sur l'ET dans l'insuffisance cardiaque sous l'égide de la Société française de cardiologie. (92)	Katz	<ul style="list-style-type: none"> - Matrice de compétences reprise pour chaque rubrique (pathologie, traitement...). Explications complémentaires pour le soignant en face de chaque compétence.
Élaboration d'un référentiel d'éducation thérapeutique dans le psoriasis. (93)	Pas de matrice	<ul style="list-style-type: none"> - Un conducteur pour chaque séance à thème. - Objectif général puis compétence détaillée avec outils utilisés - Notion « être capable de »

Le modèle de Katz a été retenu pour notre référentiel : les trois champs de compétences « savoir », « savoir-faire » et « savoir-être » constituent la matrice. Toutes les compétences qui peuvent être potentiellement abordées avec le patient autour de son traitement sont répertoriées dans différentes rubriques, en utilisant des verbes d'action. Les compétences de sécurité sont prioritaires pour le patient et sont notifiées « SECURITE ». Le référentiel donne des explications complémentaires pour chaque compétence, ainsi que des annexes afin de guider les soignants et d'harmoniser leur discours.

Une fois le référentiel élaboré, deux pharmaciennes expertes en ETP ont apporté des corrections dans la forme et le fond du document. Les recommandations propres à l'unité 21 ont été harmonisées par la relecture de deux cardiologues du service, ainsi que la pharmacienne rattachée à l'unité.

3. RESULTAT : PRESENTATION DU REFERENTIEL

**REFERENTIEL DE COMPETENCES AUTOUR DU TRAITEMENT
POUR LES PATIENTS TRANSPLANTES CARDIAQUES DE L'UNITE 21**

Ce référentiel est centré sur les compétences que peuvent acquérir les patients vis-à-vis de leur traitement médicamenteux. Il est utilisable par l'ensemble des personnes qui prennent en charge le malade. C'est un support qui donne des repères et qui permet d'harmoniser les pratiques. Les soignants doivent adapter les objectifs pédagogiques négociés avec le patient en fonction de ses attentes et de ses capacités d'apprentissage : il ne s'agit pas d'exiger pour chaque patient de maîtriser l'ensemble des compétences répertoriées dans ce travail.

NB : le terme « SECURITE » désigne les compétences que doivent maîtriser les patients en priorité car elles visent à sauvegarder leur vie.

Connaissance du traitement		
Savoir	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Citer les médicaments de son traitement	Détails <u>ANNEXE A</u>
	Expliquer l'intérêt du traitement :	<i>Le cœur est comme un étranger pour le système immunitaire qui va donc « l'attaquer » et provoquer un rejet.</i>
	- Expliquer le mécanisme d'action du rejet	<i>Les immunosuppresseurs permettent d'atténuer le système immunitaire pour éviter le rejet.</i>
	- Expliquer l'indication des médicaments : rôle des immunosuppresseurs rôle des anti-infectieux, rôle des médicaments associés	<i>L'immunodépression entraine un risque infectieux à prendre en charge. Tous les médicaments jouent un rôle pour maintenir un bon état de santé : veiller à ce que le patient soit observant envers toutes les catégories de médicaments</i>
	- Expliquer les conséquences d'une mauvaise observance	<i>Rejet, perte du greffon, hospitalisation... Importance de l'observance sur le long terme</i>
	- Expliquer la stratégie thérapeutique à long terme	<i>a/ Traitement immunosuppresseur à vie, modifié en fonction de la tolérance et de l'efficacité, diminué au cours du temps. b/ Traitement préventif des infections. c/ Autres traitements ajoutés en fonction des effets indésirables des immunosuppresseurs... Détails <u>ANNEXE A</u></i>
Les médicaments au quotidien		
Savoir	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
SECURITE	Expliquer l'importance du respect des modalités de prise.	<i>Les moments de prise, la quantité de médicament à prendre et la manière de le prendre doivent être connus. Cela est primordial pour le maintien de l'efficacité optimale du traitement (ex : 12h d'intervalle dans la prise de la ciclosporine...) Détails <u>ANNEXE B</u></i>
	Expliquer l'intérêt du respect du mode de conservation des médicaments	<i>Perte d'efficacité si non respect des conditions de conservation (température, obscurité...) Attention aux formes liquides qui sont moins stables que les formes solides. Détails <u>ANNEXE E</u></i>
	Identifier la date limite d'utilisation des médicaments	<i>La date figure sur le conditionnement primaire (blister...) et secondaire (boite, flacon...) Détails <u>ANNEXE E</u></i>
Savoir-faire	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Reconnaitre les médicaments de son traitement	<i>Les médicaments en forme unitaire doivent être reconnus de par leur forme galénique, leur couleur...</i>

	<p>Trouver les stratégies à mettre en œuvre au quotidien pour être observant</p>	<p><i>Il existe de multiples moyens pour penser à prendre ses médicaments. La meilleure solution pour ne pas oublier une prise est de trouver sa propre organisation, celle qui est la plus adaptée à ses activités quotidiennes. Ne pas imposer une méthode au patient (ex : pilulier, alarme...).</i></p>
SECURITE	<p>Prendre ses médicaments en respectant les modalités de prise</p>	<p>Détails <u>ANNEXE B</u></p>
	<p>Adapter les horaires de prises en fonction de situations exceptionnelles (invitation...)</p>	<p><i>Être prévoyant : se renseigner sur la situation...</i></p>
SECURITE	<p>Décaler ou rattraper une prise médicamenteuse en cas d'oubli</p>	<p><i>Retard de moins de 2h : prendre la dose entière Si oublié complet, ne pas doubler la dose à la prochaine prise</i></p>
	<p>Utiliser un moyen de stockage approprié pour les prises médicamenteuses en dehors du domicile (travail, déplacement...)</p>	<p><i>Respect des modalités de conservation. Détails <u>ANNEXE E</u></i></p>
SECURITE	<p>Gérer son stock de médicaments pour éviter les ruptures d'approvisionnement</p>	<p><i>Elaborer une méthode systématique permettant de savoir quand aller chez le pharmacien. Par précaution, il est recommandé d'avoir un stock minimal (ou en réserve tout en faisant attention à la péremption)</i></p>
	<p>Décrire que faire en cas de rupture de traitement</p>	
<p>L'ordonnance</p>		
Savoir	<p>Être capable de :</p> <p>Identifier qui est habilité à prescrire les traitements et à quelle fréquence</p> <p>Identifier la durée de validité d'une ordonnance et le nombre de renouvellements</p> <p>Citer les médicaments qui sont pris en compte dans le cadre de l'ALD (affection longue durée)</p>	<p><i>Explications complémentaires</i></p> <p><i>Tous les immunosuppresseurs (sauf les corticoïdes) sont soumis à une prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle (6 mois) prescrite par les médecins habitués à prendre en charge les patients transplantés. L'ordonnance peut être renouvelée par un autre médecin de ville pour un maximum de 6 mois. Lors de la délivrance à la pharmacie, le patient doit toujours présenter la PIH.</i></p> <p><i>L'ALD représente une prise en charge à 100% par l'assurance maladie obligatoire. Le traitement post-transplantation rentre dans l'ALD. Les autres traitements prescrits pour une affection aiguë ne rentrent pas dans ce cadre. Une partie est prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, l'autre reste à la charge du patient (complémentaire santé...)</i></p>

Savoir-faire SECURITE	Etre capable de : Conserver en permanence une ordonnance avec soi	<i>Explications complémentaires</i> <i>Utile lors d'une éventuelle perte de connaissance, pour informer les professionnels de santé. (C'est aussi le cas de la carte de transplanté cardiaque)</i>
Effets indésirables		
Savoir	Etre capable de : Citer les effets indésirables attendus	<i>Explications complémentaires</i> <i>Difficulté : A quel degré le patient doit-il être informé (ex : cancers...)</i> <i>Les effets indésirables à connaître en priorité par les patients sont ceux pouvant entraîner une perte d'efficacité du traitement (ex : diarrhées, vomissements) ou une mauvaise observance via l'altération de la qualité de vie (ex : diarrhées, céphalées) et/ou de l'esthétisme (ex : hypertrichose).</i> <i>Détails ANNEXE C</i>
Savoir -faire	Etre capable de : Prendre des précautions pour éviter certains effets indésirables.	<i>Explications complémentaires</i> <i>En particulier les mesures hygiéno-diététiques pouvant limiter les infections ou les effets indésirables à long terme (ex : ostéoporose)</i>
SECURITE	Identifier les signes cliniques pouvant évoquer des effets indésirables Adapter son comportement suite à l'apparition d'un effet indésirable	<i>En particulier, une diarrhée</i> <i>Distinguer les effets indésirables que les patients peuvent prendre en charge eux-mêmes et jusqu'à quel point (ex : céphalées, diarrhées...) de ceux relevant directement des professionnels de santé (ex : infections).</i> <i>Détails ANNEXE C et D</i>
Savoir - être SECURITE	Etre capable de : Consulter un professionnel de santé quand les troubles ne s'améliorent pas	<i>Explications complémentaires</i> <i>Médecin traitant puis médecin de l'unité de transplantation</i>
Interactions médicamenteuses		
Savoir	Etre capable de : Expliquer les risques liés à l'automédication Citer les aliments qui interagissent avec les médicaments	<i>Explications complémentaires</i> <i>Certains médicaments peuvent modifier l'efficacité du traitement.</i> <i>Demander l'avis d'un professionnel de santé avant de prendre un médicament disponible sans ordonnance.</i> <i>Le millepertuis est proscrit. Attention à tous les topiques gastriques (MAALOX), argiles (GAVISCON) qui doivent être pris à distance des autres médicaments pour ne pas perturber leur absorption.</i> <i>Le pamplemousse est proscrit.</i>

Savoir-faire	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Avoir recours à une automédication adaptée pour les troubles mineurs	Détails <u>ANNEXE D</u>
Suivi biologique médicamenteux		
Savoir	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Citer les immunosuppresseurs dosés	Détails <u>ANNEXE F</u>
	Citer les conditions du dosage	Détails <u>ANNEXE F</u>
	Expliquer l'intérêt du dosage de certains immunosuppresseurs	<i>Contrôler l'efficacité et la tolérance du médicament</i>
Savoir-faire	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Interpréter succinctement le dosage des immunosuppresseurs	<i>Taux inférieur : pas assez de médicament → immunosuppression insuffisante → risque de rejet → augmentation de la dose taux supérieur : trop de médicament → risque d'effets indésirables Détails <u>ANNEXE F</u></i>
Savoir - être	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Alerter le médecin et l'équipe médicale en cas de besoin en fonction des résultats	<i>Taux en dehors de la fourchette attendue</i>
Voyage		
Savoir-faire	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	Adapter les horaires de prise des médicaments en fonction des décalages horaires	<i>Décalage progressif des doses en respectant les intervalles entre chaque prise.</i>
	Prévoir une ordonnance en DCI	<i>Utile pour les voyages à l'étranger</i>
	Prévoir un stock de médicament suffisant pour couvrir la durée du voyage	<i>Stock supplémentaire</i>
	Respecter les modalités de conservation	Détails <u>ANNEXE E</u>
Savoir - être	Etre capable de :	<i>Explications complémentaires</i>
	S'assurer des vaccinations nécessaires en fonction de la destination choisie et des délais nécessaires à leur efficacité	<i>Consulter son médecin Site internet de l'institut pasteur, ministère des affaires étrangères</i>

	Consulter son médecin pour envisager les médicaments utiles pour le voyage en fonction de la destination	<i>Traitement antipaludéen, troubles digestifs...</i>
Divers		
Savoir - être SECURITE	Etre capable de : Informers les professionnels de santé de sa transplantation et de son traitement	<i>Explications complémentaires</i> <i>Eviter les interactions médicamenteuses. Exemple avec les médicaments métabolisés par le CYP 3 A4 (inhibiteurs de calcineurines, inhibiteurs de m-TOR)</i> <i>Interdiction de certains vaccins (vivants atténués) du fait de l'état d'immunodépression. Détails <u>ANNEXE G</u></i>

ANNEXE A Indication des médicaments

Nom du médicament	Indication, durée	Pour aller plus loin...
NEORAL, SANDIMUM ciclosporine		Inhibiteur de calcineurine
PROGRAF, ADVAGRAF, MODIGRAF tacrolimus		
CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MOFETIL Gé*, mycophénolate mofetil MYFORTIC mycophénolate sodique	Anti-rejet, immunosupresseur <i>A vie...</i>	antimétabolite
SOLUPRED, PREDNISOLONE Gé*, Prednisolone, CORTANCYL, PREDNISONNE Gé*, prednisone MEDROL, méthyprednisolone	<i>baisse des posologies</i>	corticoïde
CERTICAN, évérolimus RAPAMUNE, sirolimus		Inhibiteur de m-TOR
ROVALCYTE, valganciclovir ZELITREX, VALACICLOVIR Gé, valaciclovir	Anti-viral <i>3 mois/valganciclovir</i> <i>2 mois/valaciclovir</i>	CMV, HSV, VZV (EI immunosupresseur)
BACTRIM FORTE sulfaméthoxazole/triméthoprime	Anti-parasitaire <i>1 an (indéfinie si R -)</i>	Pneumocystis jiroveci Toxoplasma gondii (EI immunosupresseur)
FUNGIZONE amphotéricine B	Anti-fongique <i>1 mois</i>	Candida (EI immunosupresseur)
ELISOR, VASTEN, PRAVASTATINE Gé, pravastatine	Prévention cholestérol Diminution de la mortalité <i>A vie</i>	Statines (EI tacrolimus et corticoïdes, amélioration de la transplantation)
CACIT D3, OROCAL D3, CALPEROS D3... CALCIUM VIT D3 Gé calcium/colecalciferol	Prévention ostéoporose <i>Au début (forte dose de corticoïde), puis poso adaptée selon les patients</i>	(EI corticoïdes)
EUPANTOL, INIPOMP, PANTOPRAZOLE Gé, pantoprazole MOPRAL, OMEPRAZOLE Gé, oméprazole	Protection estomac, prévention ulcère gastro- duodénale <i>Au début (forte dose de corticoïdes), puis poso adaptée selon les patients</i>	IPP (EI corticoïdes)

* La substitution d'un immunosuppresseur par un médicament générique doit être faite avec précaution car les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Or, Pour les génériques, une marge d'erreur est tolérée en ce qui concerne leur biodisponibilité (90 % à 111 % d'un médicament princeps à marge thérapeutique étroite). Ainsi pour respecter l'équilibre de l'immunosuppression, il convient de garder la même présentation (Princeps ou générique d'un même laboratoire), ne pas intervertir un Princeps et un générique et deux génériques provenant d'un laboratoire différent.

ANNEXE B Posologie et modalité de prise des médicaments

Médicament	Posologie	Modalités de prise
NEORAL, SANDIMMUM capsules	Très variable (2-6 mg/kg/j) en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - capsules avalées intactes avec un verre d'eau ou mâchées - toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - solution à diluer juste avant l'administration dans un récipient en verre avec une boisson froide (eau), agitation soignée avant absorption intégrale. Après utilisation, essayer soigneusement la pipette. Ne pas rincer la pipette.
PROGRAF gélules	Très variable (0.0075-0.3mg/kg/j) en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - gélules avalées intactes avec un verre d'eau, ou ouvertes et leur contenu mélangé à un grand verre d'eau.
ADVAGRAF gélules	Très variable (0.0075-0.3mg/kg/j) 1 prise/j le matin	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - gélules avalées intactes avec un verre d'eau.
MODIGRAF sachet	Très variable (0.0075-0.3mg/kg/j) en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - utiliser 2 ml d'eau (à température ambiante) par mg de médicament pour reconstituer la suspension (maximum 50 ml) dans un récipient en verre. Les granulés sont ajoutés à l'eau et mélangés. L'utilisation de liquides ou d'ustensiles pour vider les sachets-dose n'est pas recommandée. La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation. Rincer le récipient une fois avec la même quantité d'eau, puis absorber l'eau de rinçage.
CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MCFETIL Gé gélules	Variable (2-3g/j) en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - gélules avalées intactes avec un verre d'eau. Ne pas les casser, ni les écraser, et ne pas prendre une gélule ouverte ou fendue (tétratogène). Eviter tout contact avec la poudre provenant de gélules endommagées. Si la gélule se brise accidentellement, laver au savon et à l'eau la zone de peau entrée en contact avec la poudre.
CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MCFETIL Gé comprimés		- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - comprimés avalés entiers avec un verre d'eau. Ne pas les casser ou les écraser (tétratogène)

Médicament	Posologie	Modalités de prise
CELLCEPT suspension buvable	Variable (2-3g/j) en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - 1/ Agiter vigoureusement le flacon fermé pendant environ 5 secondes avant chaque utilisation. 2/ Retirer le bouchon de sécurité enfant. 3/ Introduire fermement l'extrémité de la seringue dans le bouchon adapté au piston poussé vers le bas de la seringue. 4/ Retourner l'ensemble (flacon et seringue) à l'envers. 5/ Prélever la quantité voulue. 6/ Retourner l'unité entière dans le bon sens et retirer doucement la seringue du flacon. 7/ Verser directement dans la bouche et avaler. Ne mélanger la suspension avec aucun liquide avant de l'avalier. 8/ Refermer la bouteille avec le bouchon de sécurité après chaque utilisation. 9/ Immédiatement après la prise : dé-moiter la seringue, rincer à l'eau du robinet et laisser sécher à l'air libre jusqu'à l'utilisation suivante. Eviter tout contact de la suspension avec la peau (téatogène). Si un tel contact se produit, lavez soigneusement avec de l'eau et du savon. Ce médicament peut être administré par sonde nasogastrique.
MYFORTIC comprimés gastro-résistants	1400mg/j en 2 prises espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (de préférence en dehors des repas) - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau. Ne cassez pas les comprimés, ne les écrasez pas et ne prenez aucun comprimé cassé ou fendu (téatogène) - pendant le repas - laisser fondre dans la bouche, puis avaler et boire un verre d'eau. Ne pas croquer.
SOLUPRED, PREDNISOLONE Gél Comprimés orodispersibles	Très variable (0.1mg/kg/j-1 mg/kg/j) en 1 prise/j le matin (parfois prises/j en début de traitement)	- pendant le repas - dissoudre dans un verre d'eau avant d'avalier - pendant le repas - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau.
SOLUPRED, PREDNISOLONE Gél Comprimés effervescents CORTANCYL, PREDNISONNE Gél.MEDROL comprimés CERTICAN comprimés	1.50 mg/j en 2 prises/j espacées de 12h	- toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau. - toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - mettre les comprimés dispersibles dans un verre en plastique pendant environ 2 minutes et remuer. La quantité maximale pouvant être dispersée dans 25 ml d'eau est de 1,5 mg. Boire puis rincez immédiatement le verre avec 25 ml d'eau supplémentaire; et boire entièrement.
RAPAMUNE comprimés	Variable (2-5mg/j) en 1 prise	- toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - 4h après le NEORAL - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau.

Médicament	Posologie	Modalités de prise
<p>RAPAMUNE solution buvable</p>	<p>Variable (2-5 mg/j) en 1 prise</p>	<p>- toujours dans les mêmes conditions (pendant ou en dehors des repas) - 4h après le NEORAL - 1/Retirer l'opercule de sécurité du flacon. Insérez l'adaptateur de seringue dans le flacon. 2/Insérer une des seringues doseuses dans l'orifice de l'adaptateur, piston repoussé à fond. 3/ Aspirer la quantité exacte de jus jusqu'à ce que le bas de la ligne noire du piston soit au niveau du repère approprié figurant sur la seringue doseuse. Le flacon doit être maintenu en position verticale pendant que la solution est aspirée. Si des bulles se forment dans la seringue doseuse au cours de l'aspiration, vider la solution de sirilimus dans le flacon et répéter la procédure d'aspiration. 5/Vider le contenu de la seringue dans un récipient contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Agiter vigoureusement et boire immédiatement. Remplir de nouveau le récipient avec au moins 120 ml d'eau ou de jus d'orange, agiter vigoureusement et boire immédiatement. La seringue doseuse et son opercule ne doivent être utilisés qu'une seule fois puis doivent être jetés. - Pendant le repas - comprimés avalés en entier sans les casser ni les broyer (tératogène et carcinogène) Eviter le contact direct des comprimés cassés ou broyés avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact, laver abondamment au savon et à l'eau.</p>
<p>ROVALCYTE comprimés</p>		<p>- Pendant le repas - Précautions lors de la manipulation (tératogène et carcinogène) - faire reconstituer ce médicament par le pharmacien (précautions, mesures précises...)</p>
<p>ROVALCYTE solution buvable</p>	<p>900 mg/j en 1 prise</p>	<p>-après reconstitution : 1/ Agiter vigoureusement le flacon fermé pendant environ 5 secondes avant chaque utilisation. 2/ Retirer le bouchon de sécurité enfant. 3/ Insérer fermement l'embout dans l'ouverture de l'adaptateur flacon, piston complètement vers le bas en direction de l'embout de la seringue. 4/ Retourner l'ensemble (flacon et seringue) à l'envers. 5/ Retirer doucement le piston jusqu'à ce que la quantité souhaitée de solution soit atteinte dans la seringue. 6/ Retourner l'unité entière dans le bon sens et retirez doucement la seringue du flacon. 7/ Verser directement dans la bouche et avalez. Ne mélanger avec aucun liquide avant d'avaler. 8/ Retirer le flacon avec le bouchon de sécurité enfant après chaque utilisation. 9/ Immédiatement après la prise : démonter la seringue, rincez à l'eau du robinet et laissez sécher à l'air libre jusqu'à l'utilisation suivante.</p>

Médicament	Posologie	Modalités de prise
ZELIUREX, VALACICLOVIR Gécomprimés	500 mg/j en 1 prise	- pendant ou en dehors du repas - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau.
BACTRIM ADULTE comprimés	1 cp/j ou 1cp/48h	- Pendant le repas - comprimés avalés intacts avec un verre d'eau
FUNGIZONE suspension buvable	3-4 cuillères à café/j 1 cuillère à café/poise	- en dehors des repas - agiter pour remettre en suspension, faire un bain de bouche quelques minutes et avaler
ELISOR cp, VASTIEN cp, PRAVASTATINE G3 cp,	1 prise par jour, Le soir en général	-Pendant ou en dehors du repas - avaler en entier le comprimé
CACIT D3, OEOCAL D3, CALPEROS D3... CACLUM VIT D3 G3 sachets, comprimés à croquer...	1 prise par jour	- Pendant ou en dehors du repas - comprimés à croquer ou sachets à diluer dans un verre d'eau...
EUPANTOL cp, INIPOMP cp, PANTOPRAZOLE G3 cp MOPRAL gél, OMEPRAZOLE G3 gél	1 prise par jour Le soir en général	- Pendant ou en dehors du repas - Avant le repas : EUPANTHOL [®] , INPOMP, PANTOPRAZOL F. G3 - avaler en entier le comprimé ou la gélule. -MOPRAL [®] , OMEPRAZOL F. G3, ESOMEPRAZOL F. G3 : les gélules peuvent être ouvertes et dissoutes dans un verre d'eau sans les étaler.

ANNEXE C Effets indésirables du traitement et prise en charge relevant du patient et/ou des professionnels de santé

Intérêt pour les patients de connaître les effets indésirables pouvant perturber l'efficacité du traitement ou pouvant diminuer l'observance en perturbant la qualité de vie et/ou en modifiant l'esthétisme. *Ces effets indésirables apparaissent en gras.*

Effet indésirable	Détails	Prise en charge	
		Patient	Professionnels
COMMUNS A TOUT LES IS			
<i>Infections</i>		Mesures hygiéno-diététiques Médecin	Surveillance
<i>Cancers</i>		Protection/soleil Consultation dermatologue	Adaptation posologique IS...
NEORAL, SANDIMUM			
<i>Tremblements des extrémités, paresthésies, céphalées</i>	Dose-dépendants Début de traitement puis s'estompent	Aménagement de l'habitat/tremblement <i>voir fiche</i>	Adaptation posologique Anticonvulsivants Apport de magnésium
<i>Anorexie, nausées, vomissements</i>	Peu fréquents	Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Hypertrichose</i>	Visage, avant-bras Réversible		Changement par le tacrolimus
<i>Hypertrophie gingivale</i>		Hygiène buccale avec bains de bouche antiseptique et brossage dentaire/brosse à dent souple + dentifrice fluoré Dentiste	Favorisée par médicaments inhibiteurs calciques (nifédipine) Piasclédine
<i>Toxicité rénale</i>	EI majeur et limitant aigu ou chronique, +/- réversible	Hydratation (2-3L/j)	Surveillance fonction rénale (DFG...) Adaptation posologique
<i>Hypertension artérielle</i>	Très fréquent	Contrôle pression artérielle (appareil d'automesure, 140/90) Régime hyposodé	Contrôle pression artérielle Adaptation posologique et antihypertenseurs
<i>Toxicité hépatique</i>			Surveillance fonction hépatique (enzymes hépatiques, bilirubine) Adaptation posologique

Effet indésirable	Détails	Prise en charge	
		Patient	Professionnels
<i>Dyslipidémie</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i> Statines systématique en prévention	Statines
<i>Hyperuricémie</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i>	surveillance uricémie Hypo-uricémiant
<i>Hyperkaliémie</i>			Contrôle kaliémie Hypokaliémiant
<i>Hypomagnésémie</i>	crampes		Apport de magnésium
PROGRAF, ADVAGRAF, MODIGRAF			
<i>Tremblements des extrémités, paresthésies, céphalées, insomnies...</i>	Dose-dépendants Début de traitement	Aménagement de l'habitat/tremblement Paracétamol/céphalées	Adaptation posologique
<i>Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Toxicité rénale</i>	EI majeur et limitant aigu ou chronique, +/- réversible	Hydratation (2-3L/j)	Surveillance fonction rénale (DFG...) Adaptation posologique
<i>Hypertension artérielle</i>	Très fréquent	Contrôle pression artérielle (appareil d'automesure, 140/90) Régime hyposodé	Contrôle pression artérielle Adaptation posologique et antihypertenseurs
<i>Toxicité hépatique</i>			Surveillance fonction hépatique Adaptation posologique
<i>Anémie, leucopénie, thrombopénie</i>			Surveillance hématologique Adaptation posologique
<i>Hyperglycémie, diabète</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i>	Glycémie à jeun, HB1Ac Adaptation posologique, antidiabétiques
<i>Dyslipidémie</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i>	Statines...
<i>Hyperkaliémie</i>			Surveillance kaliémie Hypokaliémiant
<i>Hypomagnésémie</i>			Apport de magnésium
CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MOFETIL Gé, MYFORTIC			
<i>Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements</i>	Très fréquent (1/3 des patients)	Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	Adaptation posologique voire changement de médicament
<i>Troubles généraux Fièvre, douleurs diffuses, céphalées, asthénie</i>	Peu fréquent	Paracétamol/douleur	

Effet indésirable	Détails	Prise en charge	
		Patient	Professionnels
<i>Anémie, leucopénie, thrombopénie</i>			Surveillance hématologique Adaptation posologique
SOLUPRED, PREDNISOLONE Gé, CORTANCYL, PREDNISONNE Gé, MEDROL			
<i>Hypercholestérolémie, bosse du bison, visage gonflé, Œdèmes</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i>	surveillance lipidique Adaptation posologique normolipémiants
<i>Atrophie cutanée (retard de cicatrisation), faciès lunaire, hirsutisme, acné</i>		Traitement local Consultation dermatologue	
<i>Fonte musculaire, ostéoporose, fractures</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i> Activité physique Apport systématique de calcium	Adaptation posologique Apport calcium, biphosphonates
<i>Hyperglycémie, résistance à l'insuline, diabète</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>diététicien</i>	Glycémie à jeun, HBA1c Adaptation posologique Antidiabétiques oraux, insuline
<i>Hypertension artérielle</i>		Contrôle pression artérielle (appareil d'automesure, 140/90) Régime hyposodé	Contrôle pression artérielle Adaptation posologique et antihypertenseurs
<i>Hypocalcémie, hypokaliémie</i>			Surveillance calcémie, kaliémie Apport calcium, Sels potassiques
<i>Ulcère gastroduodénaux</i>		Prise des corticoïdes au cours du repas Protecteur gastrique systématique	
<i>Euphorie, insomnie</i>		Prise des corticoïdes le matin	
<i>Cataracte, kératite</i>			Surveillance ophtalmologique
CERTICAN, RAPAMUNE			
<i>Acné, rash</i>		Traitement local Consultation dermatologue	Adaptation posologique
<i>Œdèmes</i>	Angioœdème Œdèmes périphériques		Adaptation posologique Antiallergiques, diurétiques, adaptation inhibiteurs calciques
<i>Diarrhées, dyspepsie</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Aphtes</i>		Hygiène locale Traitements locaux	
<i>Leucopénie anémie, thrombopénie</i>	Très fréquent		Surveillance hématologique Adaptation posologique
<i>Toxicité pulmonaire</i>			
<i>Protéinurie</i>			Adaptation posologique

Effet indésirable	Détails	Prise en charge	
		Patient	Professionnels
ROVALCYTE			
<i>Anorexie, nausées et vomissements</i>		Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Neutropénie, thrombopénie, anémie</i>	Très fréquent		Surveillance hématologique
<i>Rash cutané, fièvre, convulsions, troubles comportementaux</i>			
ZELITREX, VALACICLOVIR Gé			
<i>Céphalées</i>	10-15%	<i>voir fiche</i>	
<i>Nausées vomissements, diarrhée ou constipation</i>	10-20%	Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Troubles rénaux (cristallurie)</i>		Hydratation (2-3L/j)	Adaptation posologique
BACTRIM FORTE			
<i>Neutropénie, thrombopénie, anémie</i>			Surveillance hématologique
<i>Hyperkaliémie</i>			Surveillance de la kaliémie
<i>Troubles cutanés</i>	Eruptions cutanées voir syndrome de Lyell (rare)		Arrêt du médicament
FUNGIZONE			
<i>Nausées, vomissements</i>			Arrêt du médicament
ELISOR, VASTEN, PRAVASTATINE Gé			
<i>Nausées, constipation ou diarrhée, dyspepsies</i>	10%	Mesures hygiéno-diététiques <i>voir fiche</i>	
<i>Troubles musculaire s</i>		Alerter en cas de crampes, douleurs musculaires	Surveillance CPK Arrêt du traitement
<i>Troubles hépatiques</i>	↑ transitoire des transaminases		Surveillance des transaminases Arrêt si ↑ > 3 fois la normale
CACIT D3, OROCAL D3, CALPEROS D3... CACLIUM VIT D3 Gé			
Pas d'EI sauf en cas de surdosage (hypercalcémie)			
EUPANTOL, INIPOMP, PANTOPRAZOLE Gé, MOPRAL, OMEPRAZOLE Gé,			
Pas d'EI clinique (parfois quelques troubles digestifs)			

ANNEXE D Prise en charge de certains effets indésirables**INFECTIONS****Causes possibles**

Trop forte immunosuppression
Agent infectieux

Signes possibles

Fièvre ($T^{\circ} \geq 38.5^{\circ}\text{C}$)
Frissons
Nausées, vomissements
Diarrhées
Douleurs
Fatigue
Toux

Mesures à prendre

1/ MEDECIN TRAITANT

2/ Prise en charge éventuelle de la fièvre :

- Hydratation, aérer et humidifier la pièce, ne pas trop se couvrir de vêtements.
- Eventuellement paracétamol (DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN...) : 500 mg - 1g/prise, max 4g/j avec prises espacées de 4-6h

DIARRHEES AIGUES**Causes possibles**

Médicaments

Infections → rechercher signes associés → MEDECIN TRAITANT

Conséquences

Déshydratation,

Elimination des médicaments → risque d'inefficacité du traitement

Mesures à prendre

Prises de médicament

1/ repérer les limites : diarrhées récurrentes, diarrhées continue > 24h, fièvre ($T^{\circ} \geq 38.5^{\circ}\text{C}$)
→ MEDECIN TRAITANT

2/ mesures diététiques *en priorité* :

- réhydratation (eau sucrée et salé, thé, potage),
- riz, banane
- éviter lait, aliments riches en fibre

3/ mesures médicamenteuses *sur avis d'un professionnel de sante* :

- Lopéramide IMODIUM et équivalents 2 cp de suite puis 1 cp après chaque selle max 6/j
- Diosmectite SMECTA 1 sachet max 4/j a distance des autres médicaments et des repas (3h d'intervalle)

NAUSEES VOMISSEMENTS

Causes possibles

Médicaments

Infections → rechercher signes associés → MEDECIN TRAITANT

Conséquences

Déshydratation

Non absorption des médicaments → risque d'inefficacité du traitement

Mesures à prendre

1/ **Prises du traitement** : reprendre une dose si vomissement dans les 30 minutes après la dernière dose

2/ **repérer les limites** : vomissements continus > 24h, signes d'infection
→ MEDECIN TRAITANT

3/ **mesures diététiques en priorité** :

- réhydratation (eau sucrée et salé, thé, potage),

4/ **mesures médicamenteuses sur avis d'un professionnel de sante** :

- dompéridone MOTILIUM 1-2 cp max 4/j

MAUX DE TETE

Causes possibles

Médicaments

Infections → rechercher signes associés → MEDECIN TRAITANT

Mesures à prendre

1/ **repérer les limites** : maux de tête récurrents, signes d'infection

→ MEDECIN TRAITANT

2/ **mesures médicamenteuses sur avis d'un professionnel de sante** :

- Paracétamol (DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN...) : 500 mg-1g/prise, max 4g/j
avec prises espacées de 4-6h

ANNEXE E Modalités de conservation des médicaments

Généralités

Se référer à l'inscription sur les conditionnements primaire (blister...) et secondaire (boite...) pour retrouver la date de péremption des formes sèches (cp, capsules, gélules, sachets) ou liquides (avant ouverture). Certaines modalités de conservation sont inscrites sur le conditionnement secondaire.

Les modalités classiques de conservation des formes sèches et des formes liquides (avant ouverture) sont :

- Conservation dans le conditionnement primaire au minimum
- Conservation à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Les médicaments suivants (formes sèches) ont des modalités de conservation classique :

- NEORAL, SANDIMMUM capsules
- PROGRAF gélules ADVAGRAF gélules MODIGRAF sachet
- CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MOFETIL Gé gélules MYFORTIC cp gastro-résistants
- SOLUPRED, PREDNISOLONE Gé cp orodispersibles SOLUPRED, PREDNISOLONE Gé cp effervescents CORTANCYL, PREDNISONNE Gé, MEDROL comprimés
- CERTICAN cp, CERTICAN cp dispersibles RAPAMUNE cp
- ROVALCYTE cp ZELITREX, VALACICLOVIR cp
- BACTRIM FORTE cp
- ELISOR cp, VASTEN cp, PRAVASTATINE Gé cp
- CACIT D3, OROCAL D3, CALPEROS D3... CACLIUM VIT D3 Gé sachets, cp à croquer...
- EUPANTOL cp, INIPOMP cp, PANTOPRAZOLE Gé cp, MOPRAL gé, OMEPRAZOLE Gé gel

Les médicaments du tableau suivant (formes liquides) ont des modalités de conservation particulières :

médicament	modalités de conservation
NEORAL, SANDIMMUM solution buvable	-flacon non ouvert : conservation à une température comprise entre 15°C et 30° C en évitant un stockage prolongé en dessous de 20°C. -flacon entamé : conservation pendant 2 mois à température ambiante.
CELLCEPT suspension buvable	- flacon non ouvert : conservation à température ambiante de la poudre. - après reconstitution : conservation 2 mois à température ambiante.
RAPAMUNE solution buvable	- flacon non ouvert : conservation au réfrigérateur. Si nécessaire, les flacons se conservent à température ambiante pendant une courte durée (24 heures). -flacon entamé : conservation à température ambiante 30 jours de la solution dans le flacon et 24h dans la seringue.

médicament	modalités de conservation
RAPAMUNE solution buvable	Après dilution, la préparation doit être utilisée immédiatement. Lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur, la solution dans le flacon peut présenter un aspect légèrement trouble. Ceci n'altère pas la qualité du médicament. Dans ce cas, ramenez simplement la solution buvable à température ambiante et agitez doucement.
ROVALCYTE solution buvable	- flacon non ouvert ; conservation à température ambiante - après reconstitution : conservation 49 jours au réfrigérateur de la solution.
FUNGIZONE suspension buvable	- conservation à température ambiante avant et après ouverture. Conservation le temps du traitement après ouverture.

ANNEXE F Suivi biologique des immunosuppresseurs

Médicament	Conditions du dosage	Concentration sérique
NEORAL, SANDIMUM PROGRAF ADVAGRAF MODIGRAF	- Mesure de la concentration résiduelle - Prise de sang le matin à jeun et AVANT la prise du médicament (12h après la dernière prise)	0-3mois : 150-300 µg/L Après 3 mois : 100-200 µg/L
	- Mesure de la concentration résiduelle - Prise de sang le matin à jeun et AVANT la prise du médicament (12h après la dernière prise)	0-3mois : 8-15 µg/L Après 3 mois : 3-8 µg/L
CERTICAN	- Mesure de la concentration résiduelle - Prise de sang le matin à jeun et AVANT la prise du médicament (12h après la dernière prise)	3-8 ng/mL
RAPAMUNE	- Mesure de la concentration résiduelle - Prise de sang le matin à jeun et AVANT la prise du médicament (24h après la dernière prise)	4-12 ng/mL (en présence de ciclosporine)
		12-15 ng/mL (en absence de ciclosporine)

ANNEXE G Recommandations vaccinales relatives à la transplantation d'organes solides selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire du 10/04/2012

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients en attente de transplantation d'organe solide	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. - Vaccination à réaliser dans un minimum de 2 à 4 semaines avant la greffe 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière - Hépatite A¹ (hépatopathie chronique) - Hépatite B² - Pneumocoque - Tdap³ - Varicelle⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> - Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche - Haemophilus influenzae b - Méningocoque C (conjugué) - Papillomavirus - Fièvre jaune⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique pour une meilleure immunogénicité.
Patients transplantés d'organe solide	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin inactivé) - Hépatite A¹ (hépatopathie chronique) - Hépatite B² - Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> - Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche - Haemophilus influenzae b - Méningocoque C (conjugué) - Papillomavirus 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccinations à réaliser après un délai minimum de 6 mois après la greffe.

Vaccins vivants atténués : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune, BCG (tuberculose)

4. PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE

Le référentiel de compétences issu de ce travail est un support structuré autour du traitement des patients transplantés cardiaques. Il permet une harmonisation des informations données aux patients et une homogénéisation de la conduite à tenir face à certaines situations. Plusieurs axes de travail peuvent en découler :

Développement d'outils pédagogiques

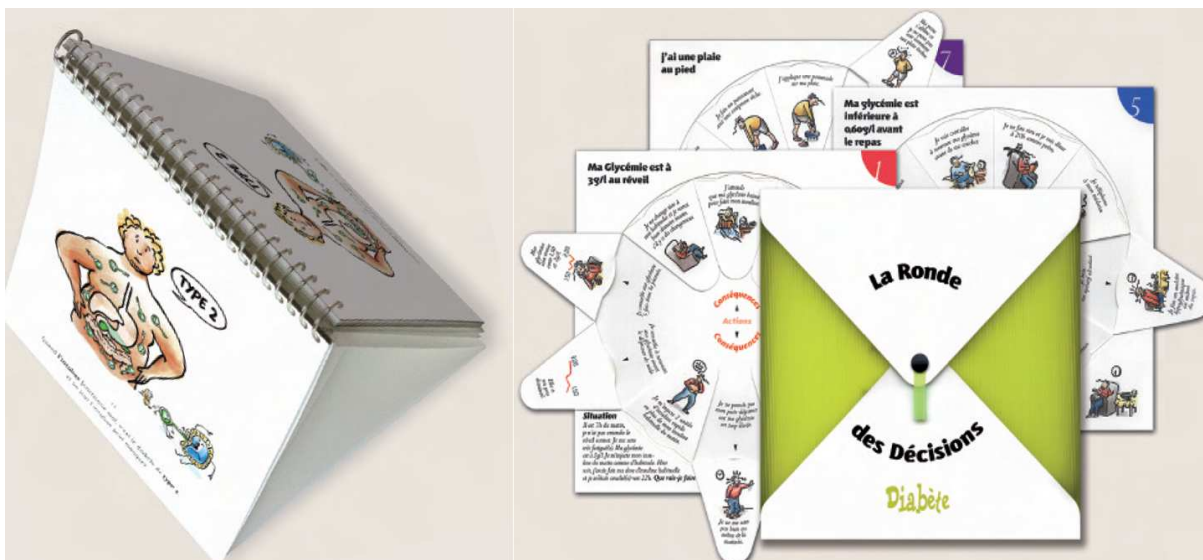
Le référentiel établi peut servir de guide pour développer des outils pédagogiques et d'évaluation au regard des compétences. Les outils animent les séances d'ETP et sollicitent la participation active du patient.

Exemples d'outils pédagogiques qui pourraient être développés en transplantation cardiaque:

- Le classeur imagier (94). C'est un classeur comportant une série de dessins et d'illustrations qui permet au soignant d'expliquer au patient la physiopathologie, les symptômes, les conséquences d'une maladie. En transplantation cardiaque, un dessin simple pourrait représenter un cœur, le système immunitaire et les immunosuppresseurs afin d'expliquer l'action des immunosuppresseurs empêchant le rejet du cœur.
- La ronde des décisions (carte de Barrows) (94) et les cartes-situations (95). Ces outils sont des aides pour prendre une décision face à une situation de la vie courante. Plusieurs propositions sont présentées pour répondre à la situation, et pour chaque proposition, les conséquences de la décision sont expliquées. En transplantation cardiaque, par exemple, des situations à développer seraient :

« Il est midi, j'ai oublié de prendre mon NEORAL de ce matin à 8h, que dois-je faire ? » « J'ai la diarrhée depuis 24h, que dois-je faire ? ».

Figure 8. Exemple d'outils pédagogiques utilisés dans le diabète de type 2 : le classeur imagier et la ronde des décisions (94).



Développement d'outils d'information des professionnels de santé et des patients

Le référentiel de compétences peut être transposé pour construire des outils d'informations sur le traitement d'une part pour le personnel soignant et d'autre part pour les patients. Le développement de support d'aide à la dispensation des médicaments pourrait être utile pour les infirmières du service. Au CHU de Grenoble, des fiches d'informations destinées aux professionnels de santé ont été élaborées dont 6 fiches immunosuppresseurs (96). En parallèles, 6 livrets (1 pour chaque immunosuppresseur) pour les patients ont été créés (97). Dans une démarche d'ETP, il paraît intéressant que les documents à l'usage des patients soient complétés par eux-mêmes (**Annexe 6**).

Mise en place de séances collectives dans le service

Les médecins du service ont émis le souhait d'organiser des séances collectives avec les patients pour aborder la vie après la transplantation. Ces séances permettraient aussi de favoriser les partages d'expériences entre les patients transplantés depuis « longtemps » et les patients nouvellement transplantés.

Implication des pharmaciens hospitaliers et officinaux dans le prise en charge médicamenteuse

A l'hôpital : mise en place d'entretiens pharmaceutiques

Actuellement, les patients transplantés cardiaques de l'unité 21 ne voient pas de pharmacien durant leurs séjours à l'hôpital. Néanmoins, un pharmacien est rattaché à l'unité pour valider quotidiennement les prescriptions informatisées et un étudiant en 5^{ème} année de pharmacie effectue une partie de son stage hospitalier à l'unité 21. Dans ce cadre, il serait intéressant de mettre en place une collaboration entre le service pharmaceutique et le service de transplantation. Des entretiens pharmaceutiques pourraient être réalisés pour parler spécifiquement du traitement post-transplantation.

En ville : assurer la continuité de la prise en charge hospitalière

Les pharmaciens d'officines ont une place importante dans le suivi des patients transplantés cardiaques. De par leur proximité géographique, leur disponibilité, le renouvellement mensuel de l'ordonnance, ils ont une bonne connaissance globale du patient et une relation de confiance s'instaure avec lui. Ainsi, ils peuvent recueillir des données d'observance médicamenteuse, de iatrogénie, d'interactions, de mésusage et ils aident le patient à trouver des solutions. L'article 38 de la loi HPST (2) renforce la place

du pharmacien d'officine dans le suivi du patient, et souligne sa participation dans la coopération entre professionnels de santé. Ainsi, une coordination entre l'unité de transplantation cardiaque, le médecin traitant et l'officine permettrait d'assurer une réelle continuité des soins, dans l'intérêt du patient.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle MANDIER Céline

Les patients transplantés cardiaques doivent gérer au quotidien un traitement médicamenteux complexe et non dénué d'effets indésirables.

L'ETP peut leur permettre d'acquérir une certaine autonomie pour gérer ce traitement et prévenir ou limiter ses complications. Ainsi les patients sont plus observants et atteignent un degré d'autonomie leur offrant une meilleure qualité de vie.

A travers une démarche d'ETP, l'objectif de ce travail a été d'élaborer un référentiel de compétences autour du traitement des patients transplantés cardiaques.

Ce référentiel identifie et définit de manière la plus exhaustive possible, l'ensemble des compétences que peuvent acquérir les patients.

Dans l'avenir, pour les équipes désirant mettre en place un programme d'éducation thérapeutique, il constitue un outil de base, un guide à chaque étape de l'ETP : diagnostic éducatif, définition des objectifs éducatifs, organisation et évaluation des séances. Pour l'heure, le référentiel de compétences représente un support structuré établissant un cadre commun aux soignants de l'unité 21 concernés par le traitement des patients.

La multitude des problématiques soulevées dans le référentiel montre que le traitement après la transplantation doit donner lieu à un entretien spécifique sur le sujet. Le pharmacien est un acteur de choix pour aborder ce thème. Ainsi, une coordination entre professionnels de santé impliquant pharmaciens hospitaliers et officinaux permettrait d'optimiser la continuité des soins, dans l'intérêt premier du patient.

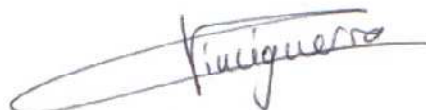
Le Président de la thèse,
Nom :
Professeur Roselyne BOULIEU

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **15 JAN. 2013**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Anne I, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012 ; 31 (10) : 1052-64.
- (2) Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (J.O. 22 juillet 2009).
- (3) OMS, Bureau Régional pour l'Europe. Education thérapeutique du patient, programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. Copenhague: OMS, 1998. <http://www.sefor.com/medias/OMS-chroniques-1998.pdf>, consulté le 21 janvier 2013.
- (4) Joannaert P, Barrette J, Boufrahi S, Masciotra D. Contribution critique au développement des programmes d'études : compétences, constructivisme et interdisciplinarité. *Revue des sciences de l'éducation* 2004 ; 30 (3) : 667-96.
- (5) HAS-INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_.pdf, consulté le 25 septembre 2012.
- (6) Katz RL. Skills of an effective administrator. *Harvard Business Review* 1974 ; 52 (5) : 90-102.
- (7) Gagnayre R, Marchand C, Pinosa C, Brun MF, Billot D, Uguenane J. Approche conceptuelle d'un dispositif d'évaluation pédagogique du patient. *Pédagogie Médicale* 2006 ; 7 (1) : 31-42.
- (8) Sandrin-Berthon B. Patient et soignant : qui éduque l'autre ? *Médecine des maladies métaboliques* 2008 ; 2 (5) : 520-3.
- (9) Foucaud J, BURY JA, Balcou Debussche M, Eymard C. Education thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis : Inpes, coll. Santé en action, 2010.
- (10) HAS. Education thérapeutique du patient, comment la proposer et la réaliser? Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf, consulté le 21 janvier 2013.

- (11) D'Ivernoy JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient, approche pédagogique. 3^{ème} éd. Paris : Maloine ; 2004.
- (12) David V, Mollé-Le Vaillant I, Morillon S, Verstraete M, Le Pabic F. Approche éducative commune pour tous les patients allergiques. *Revue Française d'Allergologie* 2011 ; 51 (3) : 164-69.
- (13) D. Houssin, directeur général de la santé. Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation (J.O. 4 août 2010).
- (14) Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence : "What do we speak about?". *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 (1) : 31-4.
- (15) Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009 ; 9 (1) : 35-41.
- (16) Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation proceedings. *Transplant Proc* 2011 ; 43 (1) : 318-23.
- (17). Massey E, Dobbels F, Dew MA et al. Issues in adherence to lifestyle and medication regimen after solid organ transplantation. In *Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychological Aspects. Expanding the European Platform* . Germany: Pabst science publisher; 2011. p355-62.
- (18) De Bleser L, Dobbels F, Berben L, Vanhaecke J, Verleden G, Nevens F et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver and lung transplant patients assessed in various ways. *Transpl Int* 2011 ; 24 (9) : 882-91.
- (19) Montagnat-Tatavin C. Prise en charge des patients greffés cardiaques : analyse des besoins auprès des patients et des professionnels de santé. *Th D Pharm*, Grenoble ; 2012.
- (20) Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999 ; 18 (6) : 549-62.
- (21) 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* 2008 ; 85 (2) : 193-202.
- (22) Dharancy S, Geral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux GP. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant* 2012 ; 26 (3) : 293-9.

- (23) Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J heart Lung Transplant* 1996 ; 15 (6) : 631-45.
- (24) Dobbels F, De Geest S, Van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation : a 5-year follow-up. *J Heart Lung Tansplant* 2004 ; 23 (11) : 1245-51.
- (25) Cherubini P, Rumiati R, Bigoni M, Tursi V, Livi U. Long-term decrease in subjective perceived efficacy of immunosuppressive treatment after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003 ; 22 (12) : 1376-80.
- (26) Bellg AJ, Grady KL, Naftel DC, Rybarczyk B, Young J, Pelegrin D et al. Patient adherence at 5 to 6 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003 ; 22 (1): S127.
- (27) Hugon A. Predire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté : Etude PRATIS. Th D Pharm, Grenoble ; 2011.
- (28) De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995 ; 59 (3) : 340-7.
- (29) De Geest S, Abraham I, Moons P, Vandeputte M, Van Cleemput J, Evers G et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998 ; 17 (9) : 854–863.
- (30) Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004 ; 77 (5) : 769-76.
- (31) O'Carroll RE, McGregor LL, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland : a pilot study. *Liver Transpl* 2006 ; 22 (6) : 412-24.
- (32) Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y, De Geest S. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics* 2004 ; 22 (18) : 1217-34.
- (33) 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* 2009 ; 9 (11) : 2597-606.
- (34) Morrissey PE, Flynn M, Lin S. Medication noncompliance and its implications in tranplant recipients. *Drugs* 2007 ; 67(10) : 1463-81.

- (35) Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organisation ; 2003.
- (36) Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D et al., Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplant in adults : a systematic review. *Patient Educ Couns* 2010 ; 81 (2) : 148-54.
- (37) Greenstein S, Siegal B. Compliance and non-compliance in patients with a functioning renal transplant : a multicenter study. *Transplantation* 1998 ; 66 (12) : 1718-26.
- (38) O'Brien RA, Aslani P, Ciccio MA, Brien JE. Medication adherence among heart and/or lung transplant recipients: An exploratory study. *Patient Pref Adherence* 2008 ; 2 : 115-20.
- (39) Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Monteiro E. Adherence correlates in liver transplant candidates. *Transplant Proc* 2009 ; 41 (5) : 1731-4.
- (40) Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009 ; 87 (10) : 1497-504.
- (41) De Geest S, Dobbels F, Fluri C, Paris W, Troosters T. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardioasc Nurs* 2005 ; 20 (5 Suppl) : S88-98.
- (42) Favaro A, Gerosa G, Caforio AL, Volpe B, Rupolo G, Zarneri D et al. Posttraumatic stress disorder and depression in heart transplantation recipients: the relationship with outcome and adherence to medical treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2011 ; 33 (1) : 1-7.
- (43) Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 (6) : 1839-48.
- (44) Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Tegtbur U, Welte T, Goerler H et al. Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence. *Clin Transplant* 2007 ; 21 (5) : 590-6.
- (45) 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* 2007 ; 83 (7) : 858-73.

- (46) Agence de biomedecine. Greffe cardiaque, bilan 2011. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>, consulté le 21 janvier 2013.
- (47) Agence de biomedecine. Activités des greffes cardiaques à Lyon (Hôpital Louis Pradel) de 1979 à 2012.
- (48) Yerly P, Hullin R, Rotman S, Von Segesser L, Pascual M, Mach F et al. Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1214-20. <http://rms.medhyg.ch/numero-205-page-1214.htm>, consulté le 21 janvier 2013.
- (49) Marquet P, Léger F, Pisano P, Billaud EM. Suivi thérapeutique de la ciclosporine. In : Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris : Elsevier ; 2004. p.279-293. <http://www.lab-cerba.com/pdf/0159F.pdf>, consulté le 21 janvier 2013.
- (50) Mathias HC, Ozalp F, Will MB, Borland W, Payne C, Kerr M et al. A randomized, controlled trial of C0- Vs C2-guided therapeutic drug monitoring of cyclosporine in stable heart transplant patients. J Heart Lung Transplant 2005 ; 24 (12) : 2137-43.
- (51) Hermann M, Enseleit F, Fislér AE, Flammer A, Lüscher TF, Noll G et al. Cyclosporine C0- versus C2-monitoring over three years in maintenance heart transplantation. Swiss Med Wkly 2011 ; 141 : w13149.
- (52) Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010 ; 29 (8) : 914-56.
- (53) Bader FM, Hagan ME, Crompton JA, Gilbert EM. The effect of B-blocker use on cyclosporine level in cardiac transplant recipient. J Heart Lung Transplant 2005 ; 24 (12) : 2144-7.
- (54) Vital Durand D, Le jeune C. Dorosz, guide pratique des médicaments. 31^{ème} éd. Paris : Maloine ; 2012.
- (55) Paul LC. Adverse effects of immunosuppressive drugs on long-term graft outcome. Transplant Proc 1998 ; 30 (8) : 4001-4.
- (56) ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses mise à jour mars 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/98c755303b2878b3c8ea7b27519796f2.pdf, consulté le 21 janvier 2013.
- (57) Bouliou R, Bolon-Larger M, Mornex JF, Sebbag L. Traitement médicamenteux de la greffe In : pharmacie clinique et thérapeutique. 4^{ème} éd. Paris : Elsevier Masson ; 2012. p1165-91.

- (58) Thériaque. www.theriaque.org/.
- (59) Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipient: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant* 2009 ; 28 (1) : 58-66.
- (60) Uber PA, Mehra MR, Vivekananthan N, Scott RL, Park MH. The differential metabolic impact of tacrolimus and cyclosporine immunosuppression in black heart transplant recipients ; hyperlipidemia, hypertension and hyperglycemia. *J Heart Lung Transplant* 2001 ; 20 (2) : 192.
- (61) Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R et al. Three-year results of a randomized, double blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipient. *J Heart Lung Transplantation* 2005 ; 24 (5) : 517-25.
- (62) Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM et al. Similar Efficacy and Safety of Enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS, Myfortic) Compared With Mycophenolate Mofetil (MMF) in De Novo Heart Transplant Recipients: Results of a 12-Month, Single-blind, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 (8) : 935-41.
- (63) AFSSAPS-unité de transparence. Avis de la commission-MYFORTIC, 28 janvier 2004. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031537.pdf>, consulté le 21 janvier 2013.
- (64) AFSSAPS. Rectificatif AMM française du 22/01/2009-MYFORTIC.
- (65) Revillard J.P. Traitements immunosuppresseurs. In : *Immunologie*. 4ème éd. Bruxelles : Boeck université ; 2001. p.443-56.
- (66) Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 (2) : 341-58.
- (67) Johnson BA., Studer SM, Crespo MM, Kim JB, Pilewski JM, McCurry KR. Randomized, Prospective, Open Label Study of Gastrointestinal Symptoms after Conversion from mycophenolate mofetil (CELLCEPT) to enteric encapsulated mycophenolic acid (MYFORTIC) following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008 ; 27 (2 Suppl) : S229.
- (68) Pharmacomedicale.org. Corticoïdes : les points essentiels. www.pharmacomedicale.org/Fiche_1349.html, consulté le 21 janvier 2013.

- (69) Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, González-Vílchez F, Almenar L, Arizón JM et al. Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation. *Transplant Rev* 2010 ; 24 (3) : 129-42.
- (70) Billaud E.M. Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs du signal de prolifération (évérolimus et sirolimus). *La lettre du pharmacologue* 2007 ; 21 (4) : 111-8.
- (71) Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels. Dosage sanguin de l'évérolimus, février 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_dosage_sanguin_de_leverolimus_2007_05_16__13_55_39_991.pdf, consulté le 21 janvier 2013.
- (72) Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung ransplant recipients : a single institution experience. *J Heart Lung Tranplant* 2007 ; 26 (8) : 845-9.
- (73) Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011 ; 306 (17) : 1891-901.
- (74) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011 ; 30 (10) : 1078-94.
- (75) Enseleit FE, Froehlich GM, Wolfrum MW, Noll GN, Luescher TFL, Ruschitzka FR. Statins reduce cancer risk and mortality in heart transplant recipients *Eur J Heart Fail Suppl* 2012; (11 Suppl): S15-63.
- (76) Haddad F, Deuse T, Pham M, Khazanie P, Rosso F, Luikart H et al. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. *J Heart Lung Tranplant* 2010 ; 29 (3) : 306-15.
- (77) Klotman ME, Patel G, Huprikar S. Prevention and management of infections in solid organ transplantation. *HP Infectious Diseases Board Review Manual* 2008 ; 11 (5) : 1-12.
- (78) Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009 : 9 (4 Suppl) : S252-7.
- (79) Kotton CN, Ryan ET, Fishman JA. Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2005 ; 5 (1) : 8-14.

- (80) Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995 ; 333 (10) : 621-7.
- (81) Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997 ; 96 (5) : 1392-402.
- (82) Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA et al. Ten year follow up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005 ; 24 (11) : 1736-40.
- (83) Mach F. Statins as Immunomodulatory Agents. *Circulation* 2004 ; 109 (2 Suppl) : S15-17.
- (84) Diaz B, González Vilchez F, Almenar L, Delgado JF, Manito M, Paniagua MJ et al. Gastrointestinal Complications in Heart Transplant Patients: MITOS Study 2007 ; 39 (7) : 2397-400.
- (85) Sánchez-Lázaro JJ, Martínez-Dolz L, Almenar-Bonet L, Moro-López JA, Agüero J, Ortiz-Martínez V et al. Predictor factors for the development of arterial hypertension following heart transplantation. *Clin Transplant* 2008 ; 22 (6) :760-764.
- (86) Feutrier C. Comment améliorer la prise en charge éducative des patients concernés par la greffe hépatique ? Mémoire de diplôme universitaire d'éducation thérapeutique, Besançon ; 2010.
- (87) INPES. Élaboration d'un référentiel de compétences en éducation thérapeutique du patient. Introduction et des modes d'emploi, 1 aout 2011. www.inpes.sante.fr/referentiel-competences-ETP/pdf/mode-emploi.pdf, consulté le 21 janvier 2013.
- (88) D'Ivernois JF, Gagnayre R. Vers une démarche de qualité en éducation thérapeutique du patient. *Actualité et dossier en santé publique* 2002 ; 39 : 14-16.
- (89) David V, Igouane J, Ravilly S, Berville C, Douaud P, Chailleux D et al. Éducation thérapeutique et mucoviscidose de l'enfant : compétences, objectifs et conducteurs. *Archives de pédiatrie* 2008 ; 15 (5) : 750-2.
- (90) Le Pabic F, Sabouraud D, Castelain C, Anton M, Bocquel N, Broué-Chabbert A et al. Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles. *Revue française d'allergologie* 2009 ; 49 (3) : 239-43.
- (91) Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, Chavigny JM, Chiaverini C, Lacour JP et al. Dermite atopique : un référentiel d'éducation du malade. *Ann Dermatol Venerol* 2007 ; 134 (2) : 121-7.

- (92) Jourdain P, Juillièrè Y. Éducation thérapeutique du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique : proposition d'un programme structuré multiprofessionnel par la Task Force française sur l'ET dans l'insuffisance cardiaque sous l'égide de la Société française de cardiologie. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2011 ; 104 (3) : 1-14.
- (93) Balica S, Bernierb C, Mazereeuw-Hautiera J, Chiaverinic C, Bulai-Livideanua C, Lahfaa M et al. Élaboration d'un référentiel d'éducation thérapeutique dans le psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2011 ; 138 (4) : 337-53.
- (94) IPCEM. Outils et ressources d'apprentissage pour l'éducation thérapeutique du patient. www.ipcem.org/OUTILS/PDF/IpcemOutils.pdf, consulté le 21 janvier 2013.
- (95) GETHEM : groupe de travail éducation thérapeutique et mucoviscidose. Mode d'emploi des cartes-situations. www.centre-referencemucoviscidose.fr/downloads/etp/techniques_pedago/Mode_d_emploi.pdf, consulté le 21 janvier 2013.
- (96) Lehmann A, Baudrant-Boga M, Bedouch P, Robein-Dobremez MJ, Allenet B, Calop J. Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires. Deuxième partie : Conception d'un outil d'information destiné au professionnel. *J Pharm Clin* 2009 ; 28 (2) : 89-96.
- (97) Lehmann A, Baudrant-Boga M, Allenet B, Calop J. Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires. Première partie : conception d'un outil d'information destiné au patient. *J Pharm Clin* 2008 ; 27 (1) : 35-45.
- (98) Clément Jerdi M, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Rev Med Suisse*. 2004, 354. <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=23776>, consulté le 21 janvier 2013.

ANNEXES

Annexe 1. Présentation des médicaments utilisés après la transplantation

cardiaque

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement
Ciclosporine	NEORAL	Capsules	10, 20, 50, 100 mg	Boite de 60 capsules
	SANDIMMUM		25, 50, 100 mg	
	NEORAL	Solution buvable	100 mg/mL	Flacon 50 mL, pipette graduée de 0.5 à 4 mL
	SANDIMMUM			
Tacrolimus	PROGRAF	Gélules	0.5, 1, 5 mg	Boite de 50 gélules
	ADVAGRAF LP		0.5, 1, 3, 5 mg	Boite de 30 gélules
	MODIGRAF	Granulés pour suspension buvable	0.2, 1 mg	Boite de 50 sachets-dose
Mycophénolate mofetil MMF	CELLCEPT, MYCOPHENOLATE MOFETIL Gé	Gélules	250 mg	Boite de 100 gélules
		Comprimés	500 mg	Boite de 50 comprimés
	CELLCEPT	Poudre pour suspension buvable	1g/5mL	Flacons de 110g de poudre contenant 35g de MMF , bouchon adaptateur, 2 seringues.
Mycophénolate sodique	MYFORTIC	Comprimés gastrorésistants	180, 360 mg	Boite de 120 cp
Prednisolone	SOLUPRED PREDNISOLONE Gé	Comprimés orodispersibles	5, 20 mg	Boites de 20 cp (20 mg) et boites de 30 cp (2 mg)
		Comprimés effervescents		
	SOLUPRED	Solution buvable	1 mg/mL	Flacons de 50 ml avec doseur gradués en mL
Prednisone	CORTANCYL PRDENISONE Gé	Comprimés	1, 5, 20 mg	Boites de 30 comprimés (1 et 5 mg) et boites de 20 cp (20 mg)
Méthylprednisolone	MEDROL	Comprimés	4, 16, 32 mg	Boites de 30 cp (4 mg), boites de 20 cp (32 mg) et boites de 100 cp (32 mg)
Everolimus	CERTICAN	Comprimés	0.25, 0.5, 0.75 mg	Boites de 60 cp
		Comprimés dispersibles	0.1, 0.25 mg	

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement
Sirolimus	RAPAMUNE	Comprimés	0.5, 1, 2 mg	Boîtes de 30 cp
		Solution buvable	1 mg/mL	Flacons de 60 mL, adaptateur de seringues, 30 seringues doseuses, étui de transport.
Valganciclovir	ROVALCYTE	Comprimés	450 mg	Boîtes de 60 cp
		Poudre pour solution buvable	50 mg/mL	Flacons de 100 mL, 2 seringues graduées de 25 mg à 500 mg
Valaciclovir	ZELITREX, VALACICLOVIR Gé	Comprimés	500 mg	Boîtes de 80 ou 112 cp
Triméthoprim- Sulfaméthoxazole	BACTRIM ADULTE	Comprimés	400mg / 80 mg	Boîtes de 20 cp
Amphotéricine B	FUNGIZONE	Suspension buvable	10 %	Flacons de 40 mL
Pravastatine	ELISOR, VASTEN, PRAVASTATINE Gé	Comprimés	10, 20, 40 mg	Boîtes de 28 cp
Calcium vit D3	CACIT D3, OROCAL D3...	Comprimés, sachets...		
Pantoprazole	EUPANTOL INIPOMP PANTOPRAZOLE Gé	Comprimés gastrorésistants	20, 40 mg	Boîtes de 28 cp

Annexe 2. Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4

INDUCTEURS Augmentation de la concentration du substrat	INHIBITEURS Diminution de la concentration du substrat
<u>antiépileptiques</u> <i>phénobarbital, carbamazépine, oxcarbaépine, primidone, phénytoïne, fosphénitine, topiramate</i>	<u>antiépileptiques</u> <i>stiripentol, acide valproïque</i>
<u>antituberculeux</u> <i>rifampicine, rifabutine</i>	<u>antifongiques azolés</u> <i>kétokonazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, terbinafine</i>
<u>antifongiques</u> <i>griséofulvine</i>	<u>antirétroviraux</u> <i>ritonavir, nelfinavir</i>
<u>antirétroviraux (INNTI)</u> <i>efavirenz, névirapine</i>	<u>antibiotiques macrolides</u> <i>telithromycine, érythromycine, clarithromycine, pristinamycine</i>
<u>antihypertenseur</u> <i>bosentan</i>	<u>antibiotiques autres</u> <i>acide fusidique, chloramphénicol, doxycycline</i>
<u>antiémétiques</u> <i>aprépitant</i>	<u>anticancéreux (ITK)</u> <i>imatinib, erlotinib</i>
<u>psychostimulants</u> <i>Modafinil</i>	<u>inhibiteurs calciques</u> <i>vérapamil, diltiazem, nicardipine, lercanidipine, felodipine</i>
<u>corticoïdes</u> <i>dexaméthasone</i>	<u>antiarythmiques</u> <i>dronadérone, amiodarone</i>
<u>autres</u> <i>alcool en prise chronique tabac millepertuis</i>	<u>antiH2</u> <i>cimétidine</i>
	<u>autres</u> <i>pamplemousse</i>

Annexe 3. Substrats, inducteurs et inhibiteurs de la Pgp (98)

Substrats

Anticancéreux

Amsacrine
Colchicine
Docétaxel
Etoposide
Imatinib
Irinotécan
Ivermectine
Paclitaxel
Ténioposide
Topotécan
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
Vindésine

Antibiotiques

Actinomycine
Azithromycine
Ciprofloxacine
Dactinomycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Epirubicine
Erythromycine
Lévofloxacine
Mitomycine
Mitoxantrone
Rifampicine
Sparfloxacine
Tétracycline

Cardiovasculaires

Acébutolol
Atorvastatine
Céliprolol
Digitoxine
Digoxine
Diltiazem

Losartan
Lovastatine
Mibéfradil
Phénytoïne
Quinidine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Amprénavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Zidovudine

Opioides

Lopéramide
Méthadone
Morphine

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Sirolimus
Tacrolimus

Hormones

Cortisol
Dexaméthasone
Estradiol
Hydrocortisone
Prednisolone

Autres

Cimétidine
Dompéridone
Fexofénadine
Méfloquine
Ondansétron

Phénobarbital
Ranitidine
Terfénadine

Inhibiteurs

Anticancéreux

Etoposide
Ivermectine
Tamoxifène
Vinblastine
Vincristine

Antibiotiques

Azithromycine
Clarithromycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Erythromycine

Cardiovasculaires

Acébutolol
Amiodarone
Atorvastatine
Céliprolol
Dipyridamole
Féلودipine
Lovastatine
Mibéfradil
Nicardipine
Nifédipine
Quinidine
Quinine
Simvastatine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir

Saquinavir

Antifongiques

Itraconazole
Kétoconazole

Opioides

Lopéramide
Méthadone

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Antidépresseurs

Fluoxétine
Paroxétine
Sertraline

Autres

Bromocriptine
Fexofénadine
Jus de pample-
mousse
Méfloquine
Progestérone
Spironolactone
Terfénadine

Inducteurs

Dexaméthasone
Efavirenz
Millepertuis
Résérpine
Rifampicine

Annexe 4. Médicaments néphrotoxiques

Médicaments néphrotoxiques	
<i>antibiotiques</i>	amphotéricine B, aminosides, triméthoprime per os, quinolones, vancomycine
<i>antiviraux</i>	aciclovir, ganciclovir, indinavir, pentamidine
<i>antimétabolites</i>	méthotrexate
<i>anti-inflammatoires</i>	AINS
<i>anti-hypertenseurs</i>	IEC, ARAII
<i>diurétiques</i>	diurétiques thiazidiques
<i>normothymiques</i>	lithium
<i>immunosuppresseurs</i>	ciclosporine, tacrolimus
<i>radiologie</i>	produits de contraste iodé

Annexe 5. Médicaments hyperkaliémiants

Médicaments hyperkaliémiants	
<i>sels de potassium</i>	
<i>anti-hypertenseurs</i>	IEC, ARAII, aliskiren
<i>diurétiques hyperkaliémiants</i>	amiloride, éplérénone, spironolactone, triamtérène
<i>cardiotoniques</i>	digoxine (surdosage)
<i>immunosuppresseurs</i>	ciclosporine, tacrolimus
<i>anticoagulants</i>	héparines
<i>anti-inflammatoires</i>	AINS
<i>antianémiques</i>	erythropoïétine
<i>antibiotiques</i>	triméthoprime

Annexe 6. Exemple de fiche à remettre et à compléter avec le patient

Ciclosporine NEORAL, SANDIMMUN

Immunosuppresseur
Anti-rejet

Quand et comment le prendre ?

- ___ fois par jour
- Avec ___ d'intervalle
- Toujours de la _____ manière
(soit pendant le repas soit 1h avant ou 2h après)

❖ **Capsules** : avaler ou mâcher avec un verre d'eau

❖ **Solution** : diluer juste avant l'administration en agitant dans un récipient en _____ contenant une boisson froide. (sauf pamplemousse)
Essuyer la pipette avec un mouchoir en papier (ne pas la rincer) et la remettre dans l'étui



Effets indésirables spécifiques

Comme tous les médicaments, la ciclosporine peut donner des effets indésirables. Néanmoins ces effets peuvent être contrôlés.

EFFET INDESIRABLE	CONDUITE A TENIR
Hypertension artérielle	Surveillance de la tension, _ apports en sel +/- traitement
Troubles rénaux, hépatiques	Modification de la dose par le médecin. Pas d'alcool
Tremblements, fourmillements	En début de traitement puis disparaît
Gonflement des gencives	Bonne hygiène buccale, dentiste +/- traitement
Crampes	Apport de magnésium
Pilosité accrue	En début de traitement puis disparaît. S'aggrave si épilation
Crise de goutte, dyslipidémie	Diététique +/- traitement

Interactions alimentaires, médicamenteuses

Il existe de nombreuses interactions avec la ciclosporine. Ceci peut rendre le médicament moins actif ou toxique. De manière générale, il faut toujours demander à un professionnel de santé avant de prendre un médicament.

Sachez que le millepertuis (phytothérapie) est proscrit, ainsi que le pamplemousse.

Surveillance biologique

Régulièrement, vous ferez des prises de sang pour doser la ciclosporine. Elles seront effectuées en général le matin _____ la prise de ciclosporine. Celle-ci doit être dans la « zone thérapeutique » : en quantité suffisante pour être _____ (immunosuppression) mais pas trop importante (risque d' _____). Ceci permet donc d'adapter la posologie de l'immunosuppresseur.

Conservation

Capsules : 2 ans à température inférieure à 25°C.

Solution : à utiliser dans les 2 mois après ouverture du flacon, à température ambiante.



Un oubli ?
Prendre la dose si l'oubli date de moins de 2h.
Sinon sauter la dose.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

MANDIER Céline

Education thérapeutique du patient transplanté cardiaque : élaboration d'un référentiel de compétences autour du traitement.

Th. D. Pharm., Lyon1, 13 février 2013, 125p.

RESUME

Les patients transplantés cardiaques doivent gérer au quotidien un traitement médicamenteux complexe et non dénué d'effets indésirables. L'observance médicamenteuse en est affectée, alors qu'elle représente un élément essentiel dans le succès de la transplantation à long terme. Pour répondre à cette problématique, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est tout à fait adaptée. Elle permettra notamment aux patients transplantés d'acquérir une certaine autonomie pour gérer leur traitement et prévenir ou limiter ses complications. L'ETP se déroule en plusieurs étapes. Notre travail se focalise sur la seconde étape : définir les compétences qui peuvent être potentiellement abordées avec le patient vis-à-vis de son traitement médicamenteux. Ainsi, un référentiel de compétences a été élaboré. Ce référentiel répertorie l'ensemble des compétences liées au traitement et donne des éléments de réponse pour chacune d'entre elles, afin de guider et d'harmoniser les pratiques des professionnels de santé.

MOTS CLES

Education thérapeutique du patient	Traitement
Transplantation cardiaque	Référentiel de compétences
Observance	

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Mme BOLON-LARGER Magali, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier
Mme FEUTRIER Corinne, Praticien Hospitalier Attaché
Dr BOISSONNAT Pascale, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 13 février 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

58 route de Septème, 38780 ESTRABLIN