

UNIVERSITE DE CAEN



ANNEE 2008

U.F.R DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

MEMOIRE
du **DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**
de **PHARMACIE HOSPITALIERE**

soutenu devant le Jury Interrégional

le 30 septembre 2008

par **Stéphanie PIGNERET-BERNARD**

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

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL : IMPACT
D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE ?

JURY

Président : M. Singlas

Membres : M.Lobbedez (responsable de thèse)

M. Hurault de Ligny

Mme. Ollivier

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur Eric Singlas pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je le remercie également pour son suivi pédagogique pendant mon internat.

Monsieur le Docteur Thierry Lobbedez, pour son encadrement tout au long de ce travail. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir proposé ce sujet, de m'avoir fait confiance et d'avoir dirigé de travail.

Monsieur le Professeur Bruno Hurault de Ligny pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury.

Madame le Docteur Catherine Ollivier pour son suivi, ses conseils et sa disponibilité tout au long de ce travail.

Les patients qui ont accepté de participer à cette étude.

Mes amis, Agathe, Aurélie, Cristelle, Damien et Sandrine, qui entendent parler de cette thèse depuis si longtemps.

Alexis pour son soutien dans les bons et les moins bons moments.

Mes parents pour leurs encouragements tout au long de mes études.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
EDUCATION THERAPEUTIQUE : GENERALITES	10
1. Définition	10
2. Objectifs	11
3. Différentes étapes d'une éducation thérapeutique	12
3.1 Diagnostic éducatif	12
3.2 Définition des compétences à acquérir	13
3.3 Séances d'éducation thérapeutique initiale	13
3.4 Evaluation des compétences acquises et actualisation du diagnostic éducatif	14
4. Acteurs de l'éducation thérapeutique	14
5. Education thérapeutique structurée en France : exemples de l'asthme et du diabète	15
5.1 L'asthme	15
5.2 Le diabète	16
6. Education thérapeutique : quels rôles pour le pharmacien ?	17
6.1 Promouvoir l'observance au traitement	17
6.1.1 Définition de l'observance thérapeutique	17
6.1.2 Prévalence et Impact d'une mauvaise observance	18
6.1.3 Revue de la littérature : Intervention pharmaceutique et observance	19
6.2 Prévenir la survenue d'effets indésirables	21
EDUCATION THERAPEUTIQUE EN TRANSPLANTATION RENALE	23
1. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale	23
1.1 Mécanisme d'action	23
1.2 Médicaments immunosuppresseurs	24
1.2.1 Traitement immunosuppresseur d'induction	25
1.2.1.1 Les sérums antilymphocytaires (SAL) polyclonaux	25
1.2.1.2 Les anticorps antilymphocytaires monoclonaux	25
1.2.2 Traitement immunosuppresseur préventif au long cours	26
1.2.2.1 Les corticoïdes	26
1.2.2.2 Les antimétabolites	28
1.2.2.3 Les anticalcineurines	31
1.2.2.4 Les inhibiteurs de la m-TOR	36
1.3 Complications infectieuses et carcinologiques des traitements immunosuppresseurs	40
1.3.1 Complications infectieuses	40
1.3.1.1 Prévention des infections à CMV	40
1.3.1.2 Prévention des infections à Pneumocystis carinii	42
1.3.1.3 Vaccination	42
1.3.2 Complications carcinologiques	43
1.4 Grossesse et traitement immunosuppresseur	44
2. Pourquoi une éducation thérapeutique en transplantation rénale	45
2.1 Observance et transplantation rénale	45
2.1.1 Prévalence et conséquence	45
2.1.1.1 Prévalence	45
2.1.1.2 Conséquences cliniques	46

2.1.1.3	Conséquences économiques	47
2.1.2	Facteurs de risque d'une mauvaise observance	47
2.2	Gestion des effets indésirables	49
2.3	Risque de l'automédication	49
3.	Rôle du pharmacien en transplantation rénale	50
EVALUATION D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE AU CHU DE CAEN :		
ETUDE PROSPECTIVE ET RANDOMISEE		52
1.	Education thérapeutique dans le service de néphrologie : état des lieux avant la mise en place de l'intervention	52
1.1	Consultation d'inscription sur liste d'attente	52
1.2	L'hospitalisation post transplantation	52
1.3	Consultations de suivi post-transplantation	53
1.4	Conclusions	53
2.	Matériel et méthode	54
2.1	Objectifs de l'étude	54
2.2	Critères d'évaluation	54
2.3	Sélection des patients	55
2.3.1	Critères d'inclusion	55
2.3.2	Critères d'exclusion	55
2.4	Plan expérimental	55
2.5	Les questionnaires	57
2.5.1	Contenu des questionnaires	57
2.5.2	Test des questionnaires	57
2.5.3	Cotation des réponses et instauration d'un score	58
2.6	Déroulement et contenu de l'intervention pharmaceutique	58
2.7	Calcul du nombre de sujets nécessaires	60
2.8	Traitements des données et analyse des résultats	60
2.9	Aspects administratifs	60
3.	Résultats	61
3.1	Réponses aux questionnaires	64
3.1.1	Réponses à Q1	65
3.1.2	Réponses à Q2	65
3.1.3	Réponses à Q3	66
3.2	Scoring des questionnaires	72
3.2.1	Score du Q1	72
3.2.2	Score du Q2	73
3.2.3	Score à Q3	75
3.3	Satisfaction des patients	76
3.4	Impact clinique de l'intervention pharmaceutique	77
3.4.1	Impact sur la fonction rénale	77
3.4.2	Impact sur les concentrations résiduelles d'anticalcineurines	78
4.	Discussion	80
4.1	Impact d'une intervention pharmaceutique sur la compréhension des patients	80
4.2	Impact clinique d'une intervention pharmaceutique	82
4.3	Méthodologie de l'intervention	82
4.4	Intégration d'une intervention pharmaceutique à la prise en charge actuelle	84
CONCLUSION		86
RÉFÉRENCES		87

TABLEAUX

Tableau 1: Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses (d'après le thésaurus de l'AFSSAPS)	39
Tableau 2: Proposition de schémas vaccinaux par Duchini et al [31]	43
Tableau 3: Données démographiques, comparaison entre les 2 groupes.....	62
Tableau 4: Mode de vie des patients	63
Tableau 5: Données relatives à la dialyse prégreffe et à la transplantation	63
Tableau 6: Réponses au questionnaire Q1 remis le jour de la sortie d'hospitalisation	67
Tableau 7: Réponses au questionnaire Q2	68
Tableau 8: Evolution des réponses entre Q1 et Q2.....	69
Tableau 9: Réponses à Q3.....	70
Tableau 10 : Evolution des réponses entre Q2 et Q3	71
Tableau 11: Facteurs pouvant influencer le score de Q1	73
Tableau 12: Comparaison des clairances de la créatinine moyennes entre les deux groupes. 77	
Tableau 13: Evolution des clairances de la créatinine entre le jour de sortie et M1, M2, M3 77	
Tableau 14: Comparaison des taux moyens résiduels d'anticalcineurine entre les 2 groupes 78	
Tableau 15: Evolution des taux résiduels d'anticalcineurine	79

FIGURES

Figure 1: Activation des LT et cibles des immunosuppresseurs	24
Figure 2: Chronologie des infections post-transplantation selon Fischman et Rubin [30]	41
Figure 3: Plan expérimental de l'étude	56
Figure 4: Compétences que le patient doit acquérir ou consolider pendant l'entretien pharmaceutique	59
Figure 5: Taux de réponse aux questionnaires	64
Figure 6: Répartition des patients en fonction du score à Q1	72
Figure 7: Répartition des patients en fonction du score à Q2	74
Figure 8: Répartition des patients en fonction de la différence de score entre Q2 et Q1	75
Figure 9: Répartition des patients en fonction du score à Q3	76
Figure 10: Répartition des patients en fonction de l'évolution du score entre Q3 et Q2.....	76
Figure 11: Intégration d'une intervention pharmaceutique à la prise en charge du patient transplanté rénal	85

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1: Formulaire d'information aux patients	93
Annexe 2: Consentement du patient	95
Annexe 3: Fiche de recueil anonymisée	96
Annexe 4 : Questionnaires	97

ABREVIATIONS

6-MP:	6 mercaptopurine
AFSSAPS:	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ASC :	Aire sous la courbe
ASMR:	Amélioration du service médical rendu
C0 :	Concentration résiduelle
CMV:	Cytomégalovirus
CPA:	Cellule présentatrice de l'antigène
CYP 3A4:	Isoforme 3A4 du cytochrome P 450
HAS :	Haute autorité de santé
HSV:	Herpes simplex virus
HTA :	Hypertension artérielle
IL-2 :	Interleukine 2
LT :	Lymphocyte T
M1, M2, M3 :	1 ^{er} mois, 2 ^{ème} mois, 3 ^{ème} mois post-transplantation
MPA:	Acide mycophénolique
OMS :	Organisation mondiale de la santé
Q1 :	Questionnaire n°1, remis et rempli le jour de la sortie d'hospitalisation
Q2 :	Questionnaire n°2, remis et rempli le jour de la deuxième consultation médicale
Q3 :	Questionnaire n°3, remis et rempli trois mois après la transplantation
URCAM :	Union régionale des caisses d'assurance maladie
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La transplantation d'un rein, en l'absence de traitement, est à l'origine d'une réaction de rejet qui détruit le greffon. Le traitement immunosuppresseur limite la réaction de rejet ; c'est pourquoi, il est essentiel que le patient transplanté rénal adhère de façon étroite à son traitement. Cependant, il s'agit d'un traitement complexe, à vie, qui nécessite un apprentissage et une éducation.

L'éducation thérapeutique du patient transplanté rénal n'est pas structurée en France et on peut s'interroger sur la manière dont elle doit être réalisée. Des programmes d'éducation thérapeutique existent et ont fait leur preuve dans d'autres pathologies et une adaptation à la transplantation rénale serait souhaitable. Dans ces programmes, différents acteurs interviennent mais très peu de pharmaciens, pourtant professionnels du médicament, sont intégrés. On peut donc se poser la question du rôle que pourrait jouer un pharmacien dans des programmes d'éducation thérapeutique notamment en transplantation rénale.

Ainsi, ce travail a consisté, dans un premier temps en la définition et en la description d'un programme d'éducation thérapeutique structurée, puis en une revue de la littérature sur les expériences d'éducation thérapeutique en transplantation rénale en mettant l'accent sur le rôle du pharmacien. Enfin, une étude prospective randomisée contrôlée a été réalisée afin d'évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur la compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient transplanté rénal.

EDUCATION THERAPEUTIQUE : GENERALITES

1. Définition

L'éducation thérapeutique du patient a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1998 de la façon suivante : « l'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir et de maintenir des compétences dont il a besoin pour gérer de façon optimale sa vie avec sa maladie. Il s'agit d'un processus continu intégré à 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, des traitements prescrits, de l'organisation hospitalière et des comportements liés à la santé et à la maladie. Elle a pour but d'aider les patients et leur famille à comprendre leur maladie et leur traitement, et à coopérer avec les professionnels de santé afin de maintenir ou améliorer leur qualité de vie » [1]. L'éducation thérapeutique est synonyme d'éducation du patient.

L'éducation thérapeutique s'adresse aux patients atteints essentiellement de maladies chroniques (diabète, asthme, hypertension artérielle...) mais aussi de maladie dont le durée est limitée (pathologies nécessitant un traitement anticoagulant ou antalgique prolongé par exemple). Les pathologies en cause sont souvent asymptomatiques mais nécessitent au quotidien de la part du patient une adhésion étroite aux diverses modalités du traitement et de la surveillance afin d'éviter la survenue de complications.

L'éducation thérapeutique est à distinguer de l'information médicale ; en effet l'information ne prend pas en compte les représentations de santé du patient, le patient est passif, tandis que l'éducation thérapeutique rend le patient acteur de sa santé ; de plus, l'impact d'une délivrance d'information médicale sans éducation est limitée; en effet, dans l'asthme, une méta-analyse de 20 études randomisées contrôlées a montré qu'une simple

information ne réduit pas la fréquence des hospitalisations et des consultations non programmées et n'a pas d'effet sur la fonction respiratoire et sur la consommation de médicaments. En revanche, la perception par le patient de ses symptômes s'est améliorée dans 2 études [2]. Par opposition, une méta-analyse de 36 études randomisées contrôlées évaluant une éducation structurée chez des adultes a montré une diminution du recours aux urgences et une baisse de l'absentéisme professionnel [3] ; cependant, dans les études retenues par les deux méta-analyses, la description des interventions est imprécise quant à la durée, aux techniques pédagogiques utilisées et aux modalités de mise en œuvre.

2. Objectifs

L'éducation thérapeutique a pour but l'acquisition et le maintien de compétences qui permettent au patient de gérer sa maladie et son traitement. On distingue deux catégories de compétences.

Les compétences d'auto-soins permettent au patient de gérer les problèmes quotidiens liés à la maladie et à son traitement. Par exemple, prendre en compte les résultats d'une auto-mesure, adapter les doses de médicaments (adaptation des doses d'insuline par le diabétique en fonction des glycémies), initier un auto-traitement, réaliser des gestes techniques et des soins (injections d'insuline, utilisation d'une chambre d'inhalation dans l'asthme), mettre en œuvre des modifications de mode de vie (règles hygiéno-diététiques et corticothérapie au long cours), savoir reconnaître des effets indésirables et agir en conséquence... Certaines des compétences d'auto-soins sont considérées comme des compétences de sécurité qui visent à sauvegarder la vie du patient et qui doivent être acquises en priorité.

Les compétences d'adaptation (à la maladie) concernent des acquisitions liées à l'acceptation de la maladie par le patient. Par exemple, savoir maîtriser son stress, savoir

exprimer ses difficultés liées à la maladie, développer une réflexion critique, envisager un projet...

3. Différentes étapes d'une éducation thérapeutique

En Juin 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un guide méthodologique visant à structurer un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [4]; ce guide décrit notamment les modalités de mise en œuvre d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique pour un patient. Ainsi, un programme d'éducation thérapeutique se déroule en plusieurs étapes : le diagnostic éducatif, la définition des compétences à acquérir par le patient, les séances d'éducation initiale, l'évaluation des compétences acquises et l'actualisation du diagnostic éducatif.

3.1 Diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif permet d'identifier les besoins et attentes du patient. Il va conditionner la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique et permettre de réaliser une éducation personnalisée et adaptée au patient. Le diagnostic éducatif consiste en un entretien avec le patient qui permet d'identifier:

- les connaissances et représentations de la maladie et du traitement par le patient :
Comment le patient perçoit-il sa maladie, son évolution, sa gravité ? Que sait le patient sur sa maladie et ses traitements ? Quelle est sa capacité à résoudre les problèmes rencontrés ?
- la manière de réagir du patient à sa situation : Est-ce que le patient accepte sa maladie ou est-il dans une situation de déni ? A-t-il des projets ?

- les situations de vulnérabilité psychologique et sociale (isolement, problèmes relationnels avec l'entourage, dépression...)
- les facteurs socio environnementaux qui peuvent interférer sur l'éducation (catégorie sociale, âge, niveau de vie, activité professionnelle, loisirs...)
- les difficultés d'apprentissage

D'Ivernois et Gagnayre ont proposé un guide d'entretien facilitant le recueil de ces informations ; il s'agit d'un support structuré qui doit être adapté par les professionnels aux spécificités de chaque maladie chronique et de la population concernée [5, 6].

3.2 Définition des compétences à acquérir

Le diagnostic éducatif permet de définir avec le patient les compétences d'auto-soins et d'adaptation à acquérir au terme du programme d'éducation; les objectifs à atteindre et leur priorité doivent être négociés avec le patient et formalisés sous forme d'un engagement d'éducation oral ou mieux, sous forme d'un contrat d'éducation écrit. Une planification des séances d'éducation thérapeutique est également proposée.

3.3 Séances d'éducation thérapeutique initiale

Pour une même pathologie, il n'y a pas de consensus concernant la façon dont organiser les séances d'éducation ; il peut s'agir de séances :

- réalisées par un professionnel de santé ou par des systèmes multimédias interactifs
- individuelles, collectives ou les deux en alternance
- menées dans un lieu ou une structure dédiée aux soins ou au domicile des patients
- dispensées en secteur hospitalier ou en ville

De même, la durée, la fréquence et le nombre de séance ne sont pas définis. Ainsi, une évaluation récente des écoles de l'asthme en France a confirmé l'hétérogénéité dans la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique pour une même pathologie [7].

3.4 Evaluation des compétences acquises et actualisation du diagnostic éducatif

Une évaluation individuelle de l'éducation thérapeutique doit être réalisée. Elle consiste en l'évaluation des compétences acquises par rapport aux objectifs fixés lors du diagnostic éducatif et en l'évaluation de l'adaptation du patient à sa maladie chronique. Elle doit également permettre au patient d'exprimer son point de vue sur l'organisation et le contenu du programme d'éducation. Cette évaluation débouche sur une actualisation du diagnostic éducatif qui permet de proposer une offre d'éducation complémentaire :

- de suivi régulier (ou de renforcement) pour maintenir les compétences acquises
- ou de suivi approfondi (ou de reprise) pour compléter l'éducation initiale.

4. Acteurs de l'éducation thérapeutique

Il s'agit essentiellement de professionnels de santé mais d'autres professionnels peuvent être impliqués comme par exemple des psychologues. Le plus souvent, les pathologies chroniques, requièrent l'intervention de plusieurs professionnels dont les actions doivent être coordonnées; ces professionnels forment parfois une équipe multidisciplinaire. La composition de l'équipe qui réalise l'éducation dépend de la pathologie et du patient; le médecin par sa connaissance de la maladie, l'infirmière par sa connaissance des soins, la diététicienne par son savoir sur les mesures hygiéno-diététiques peuvent faire partie d'une équipe d'éducation. Dans l'asthme, les kinésithérapeutes interviennent également. Le

pharmacien, de part sa connaissance du médicament, pourrait jouer un rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. Cependant, il est souvent peu impliqué dans les structures éducatives aussi bien hospitalières que des réseaux de santé ; par exemple, un bilan des activités d'éducation thérapeutique menées dans 2 hôpitaux parisiens, a montré que sur 14 activités d'éducation structurée, 2 font appel au pharmacien qui fait partie d'une équipe multidisciplinaire ; il s'agit de deux consultations d'observance l'une pour les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et l'autre pour les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) [8].

Par ailleurs, la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique doit se faire par des intervenants formés à la démarche d'éducation, aux techniques de communication et de pédagogie.

5. Education thérapeutique structurée en France : exemples de l'asthme et du diabète

5.1 L'asthme

Le bénéfice d'une éducation thérapeutique du patient asthmatique (adulte et enfant) est certain. En effet, une méta-analyse met en évidence chez l'enfant une amélioration des fonctions pulmonaires dès les 6 premiers mois de l'éducation limitant ainsi l'absentéisme scolaire [8]. De plus chez l'adulte et chez l'enfant, plusieurs études randomisées montrent que l'éducation thérapeutique réduit le recours aux services des urgences pour crises d'asthme [10, 11]. Ainsi, dès 2001, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), a émis des recommandations pour l'éducation thérapeutique du patient asthmatique adolescent et adulte [12] ; les recommandations pédiatriques sont apparues en

2002 [13]. L'éducation thérapeutique du patient asthmatique s'est ainsi développée avec notamment la création des écoles de l'asthme. Cependant, le rapport d'évaluation des écoles de l'asthme en 2006, a révélé une hétérogénéité de leur distribution sur le territoire et un accès limité pour les patients ; ces écoles sont essentiellement hospitalières et le rapport déplore un manque d'implication des médecins traitants et de sensibilisation des patients. Ainsi, a été proposé un schéma d'organisation de l'éducation du patient asthmatique en impliquant différents acteurs sous la forme d'un réseau ville-hôpital : orientation du patient vers les structures d'éducation par les médecins traitants, les pharmaciens officinaux et les urgences, réalisation des sessions d'éducation dans des structures d'éducation en ville ou à l'hôpital, suivi de renforcement par les médecins traitants, la même structure d'éducation ou par le pharmacien officinal [7].

5.2 Le diabète

Plusieurs études ont démontré l'efficacité d'un programme d'éducation structuré chez le diabétique de type 1 et 2. En effet, Zoffman et al. indiquent que chez le diabétique de type 1 mal contrôlé ($HbA1c \geq 8\%$ depuis au moins 2 ans), l'éducation du patient permet d'augmenter la fréquence des automesures de la glycémie et d'abaisser l' $HbA1c$ [14]. De même pour le diabétique de type 2, un programme d'éducation structuré a permis de diminuer l' $HbA1c$ de 0,6% (contre une augmentation de 0,1% dans le groupe contrôle $p < 0,001$), d'améliorer l'indice de masse corporelle, le taux de cholestérol, le niveau d'activité physique et l'équilibre alimentaire [15]. Actuellement, de nombreuses structures proposent une éducation du patient diabétique (services hospitaliers de diabétologie, réseaux de santé, structure para médicale) ; une enquête menée entre 2000 et 2002 par L'institut National pour la Prévention et l'Education pour la Santé (INPES) a par ailleurs montré que les organisations pratiques

différait d'un programme à l'autre (éducation individuelle ou collective, diabétique de type 1 et 2 éduqués séparément ou ensemble...) [16].

6. Education thérapeutique : quels rôles pour le pharmacien ?

En France peu de structures d'éducation intègrent les pharmaciens. Cependant, plusieurs études ont montré que l'intervention d'un pharmacien auprès des patients pouvait améliorer leur observance et prévenir la survenue d'effets indésirables évitables.

6.1 Promouvoir l'observance au traitement

6.1.1 Définition de l'observance thérapeutique

L'observance ou compliance (ou adhérence chez les anglo-saxons) à un traitement est le respect de la prescription médicale par le patient, tant en terme de dose que de modalités de prise. Certains auteurs critiquent le terme de compliance car il sous-entend une certaine soumission de la part du patient et une attitude autoritaire de la part du médecin, allant à l'encontre du principe du patient acteur de sa santé. Différentes formes d'inobservance thérapeutique peuvent être observées ; il peut s'agir de la non prise d'un médicament volontaire (arrêt définitif ou momentané) ou involontaire (oubli de prise), de la prise d'un médicament à une posologie différente de celle prescrite ou encore du non respect des modalités de prise (horaire, moment par rapport au repas ...). L'observance est un élément clé du succès d'une thérapie médicamenteuse; en effet, un traitement optimal sera inefficace voire délétère si le patient n'est pas observant.

La définition de l'inobservance diffère selon les études ; en effet, certains investigateurs définissent l'inobservance comme une dose de médicaments oubliées, différées au moins une

fois par mois, d'autres comme l'oubli d'au moins 10% ou 20% des doses sur une période donnée.

De même les mesures de l'inobservance diffèrent entre les études. Les questionnaires remis aux patients évaluent le comportement du patient par rapport à son traitement mais cette mesure est subjective et l'inobservance peut être sous-estimée. Le comptage des comprimés restants entre deux dispensations pharmaceutiques est une méthode simple mais fastidieuse qui nécessite une coopération du patient qui doit rapporter ses blisters vides. Le temps écoulé entre deux dispensations pharmaceutiques peut être un indicateur d'observance. Le dosage des concentrations sanguines est également utilisé pour mesurer l'observance de certains médicaments. Les méthodes de surveillance électronique sont les plus fiables ; en effet, un capteur fixé à chaque boîte de médicaments enregistre chaque ouverture et fermeture de la boîte ; cependant cette méthode est onéreuse et est souvent réservée aux essais cliniques.

Ainsi, du fait de définition de l'inobservance et de méthode de mesure différentes il est souvent difficile de comparer les taux d'inobservance entre plusieurs études.

6.1.2 Prévalence et Impact d'une mauvaise observance

Dans les maladies chroniques, les taux d'observance sont variables selon les études, la pathologie, le niveau de vie des patients et les pays. Pour la France, on peut citer l'enquête menée par l'URCAM d'Ile de France en 2003 visant à mesurer l'observance des patients avec leurs traitement par statine; dans cette enquête, 32,9% des patients sont inobservants (déclaration d'oubli de prise des patients dans le mois précédant l'interrogatoire et/ou dispensation pharmaceutique trop espacée) [17]; de même, une étude américaine a montré que 40% des patients n'étaient pas observants avec leurs traitement anti-hypertenseurs [18].

Les conséquences d'une inobservance sont multiples. L'inobservance conduit bien sûr à une pathologie mal équilibrée et peut entraîner la survenue de complications précoces ; par

exemple, chez des patients avec une cardiopathie ischémique stabilisée, 22,9% des patients inobservants ont présenté un évènement cardiovasculaire (infarctus, décès liée à la cardiopathie, accident vasculaire cérébral) contre 13,8% des patients observants après 3,9 ans de suivi ($p=0,03$) [19] ; Par ailleurs, l'inobservance peut engendrer :

- l'apparition de résistance au traitement : l'exemple type est l'infection par le VIH ; en effet, en 2003, Sethi et al. ont montré une relation directe entre l'inobservance et le développement de résistance virale [20] ; de plus, une observance inférieure à 95% a une incidence sur la charge virale, elle-même prédictive du délai de survenue d'évènements biologiques et/ou cliniques.
- une iatrogénie : des surdosages peuvent exister soit directement par un excès de prise soit du fait des tentatives du thérapeute d'équilibrer un traitement perçu comme inefficace en augmentant les doses. En effet, une enquête de pharmacovigilance récente, menée suite à des surdosages en métoprolol chez l'enfant et le nourrisson, a mis en évidence des cas de mésusage (formes non adaptées à la pédiatrie, non respect de la posologie et de l'espace entre les prises) induisant des effets indésirables neurologiques [21].
- un surcoût : Davis et al. ont montré que les patients épileptiques non observants à leur traitement étaient plus fréquemment hospitalisés et que le coût engendré était supérieur à celui du traitement [22].

Consciente de ce problème de santé publique, l'OMS a sensibilisé les professionnels de santé en 2003 en publiant un état des lieux sur l'observance dans les maladies chroniques et sur la nécessité de la promouvoir [23].

6.1.3 *Revue de la littérature : Intervention pharmaceutique et observance*

Plusieurs études randomisées contrôlées ont montré qu'une intervention pharmaceutique permettait d'améliorer l'observance. Ces études concernent le plus souvent

une pathologie ou une classe médicamenteuse; il s'agit majoritairement de pathologie chronique (insuffisance cardiaque, asthme, infection par le VIH ...) mais aussi d'affections de durée limitée (tuberculose, infections...). Selon les études, la nature de l'intervention diffère par :

- La formation des pharmaciens intervenants : pharmaciens hospitaliers ou pharmaciens d'officine
- les critères d'inclusion des patients :
 - patients pour lesquels le risque d'inobservance est important (patients âgés, patients défavorisés socio-économiquement) ou tout patient confondu.
 - patient nouvellement traité ou traitement déjà connu par le patient
- les méthodes et outils utilisés : entretiens individuels uniques ou multiples, suivi téléphonique régulier, préparation de pilulier.

Ainsi pour une même pathologie, différents types d'intervention ont montré leur efficacité ; on peut citer 2 études menées dans l'insuffisance cardiaque, l'une réalisée par un pharmacien d'officine l'autre par un pharmacien hospitalier.

Murray et al. ont évalué l'impact de l'intervention d'un pharmacien d'officine sur l'observance de patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque quels que soient leur âge et leur condition socio-économique [24]. Dans cette étude, le pharmacien a reçu au préalable une formation sur l'insuffisance cardiaque et ses traitements, sur les méthodes de pédagogie et de communication. L'intervention a été effectuée pendant 9 mois et a consisté en 5 entretiens avec les patients au moment de la dispensation des médicaments ; à l'issue de chaque intervention, les informations personnalisées données pendant l'entretien ont été résumées par écrit et remises au patient. L'observance a été évaluée par le pourcentage de médicaments pris par rapport à ceux prescrits (« taking adherence »), par le pourcentage de médicaments

pris à heure correcte (« scheduling adherence »), par la concordance entre le nombre de dispensation théorique et réelle (« refill adherence ») et par un auto-questionnaire. Ainsi dans le groupe intervention, il a été noté une observance (taking adherence, scheduling adherence et refill adherence) significativement supérieure par rapport au groupe sans intervention pour les médicaments à visée cardiovasculaire à la fin de l'intervention, différence qui se dissipe 3 mois après l'arrêt de l'intervention.

Lópes Cabezas et al. montrent l'intérêt d'une intervention menée par un pharmacien hospitalier le jour de la sortie d'hospitalisation [25]. L'éducation a consisté en une information sur la maladie, la diététique et le traitement et en un suivi téléphonique mensuel pendant 6 mois puis tous les 2 mois. L'observance a été mesurée par comptabilité des médicaments retournés. L'observance est significativement supérieure dans le groupe intervention 6 mois après la sortie mais la différence n'est plus significative à 12 mois.

Ces deux études montrent qu'une intervention pharmaceutique par un pharmacien hospitalier ou officinal permet réellement d'améliorer l'observance mais le bénéfice disparaît rapidement après l'arrêt de l'intervention.

6.2 Prévenir la survenue d'effets indésirables

La survenue d'effets indésirables évitables suivant une hospitalisation n'est pas rare ; Forster et al. montrent que 6 % des patients développent un effet indésirable évitable ou améliorable (en terme de sévérité et de durée) dans les 2 semaines qui suivent leur sortie d'hospitalisation [26] ; les causes de la survenue de ces effets indésirables sont multiples (prescriptions inappropriées, inobservance, manque de surveillance des patients, mauvaise éducation des patients). Afin de limiter la survenue ou tout au moins la sévérité des effets indésirables, une étude randomisée a évalué l'impact d'une intervention pharmaceutique ; l'intervention pharmaceutique a consisté en un entretien avec le patient pendant lequel le

patient a été sensibilisé aux potentiels effets indésirables du traitement ; puis un suivi téléphonique a été effectué. L'intervention pharmaceutique a permis de réduire significativement la survenue d'effets indésirables évitables par rapport au groupe témoin (1% vs 8% $p=0.01$) [27].

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE EN TRANSPLANTATION RENALE

La greffe d'un rein provoque une réaction immunitaire qui conduit, en l'absence de traitement, au rejet du greffon. Le traitement immunosuppresseur permet de limiter la réaction de rejet.

1. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale

1.1 Mécanisme d'action

Les réactions de rejet aigu et chronique sont médiées par les lymphocytes T (LT). En effet, l'interaction d'un complexe « peptide étranger »/complexe d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une cellule présentatrice de l'Antigène (CPA) avec le récepteur d'un LT (TCR) couplé au CD3 entraîne la transduction d'un signal (signal 1). L'interaction entre CD28 exprimé par le lymphocyte T et CD80 ou CD86 à la surface de la CPA fournit le signal 2 de costimulation. Ces signaux activent trois voies de signalisation, les voies de la calcineurine, des MAP kinases et de la protéine kinase C (PKC) ce qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription tels que les complexes NFAT, AP-1 et NF- κ B. Il en résulte l'induction de l'expression de CD15, de la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) (CD25) et la sécrétion de l'IL-2. La liaison de l'IL-2 à son récepteur de haute affinité fournit le signal 3 de prolifération par l'intermédiaire des voies de la PI-3K et des m-TOR qui induisent l'entrée du LT dans le cycle cellulaire.

Le traitement immunosuppresseur permet de limiter la réaction de rejet en agissant à différentes étapes de l'activation des lymphocytes T (Figure 1).

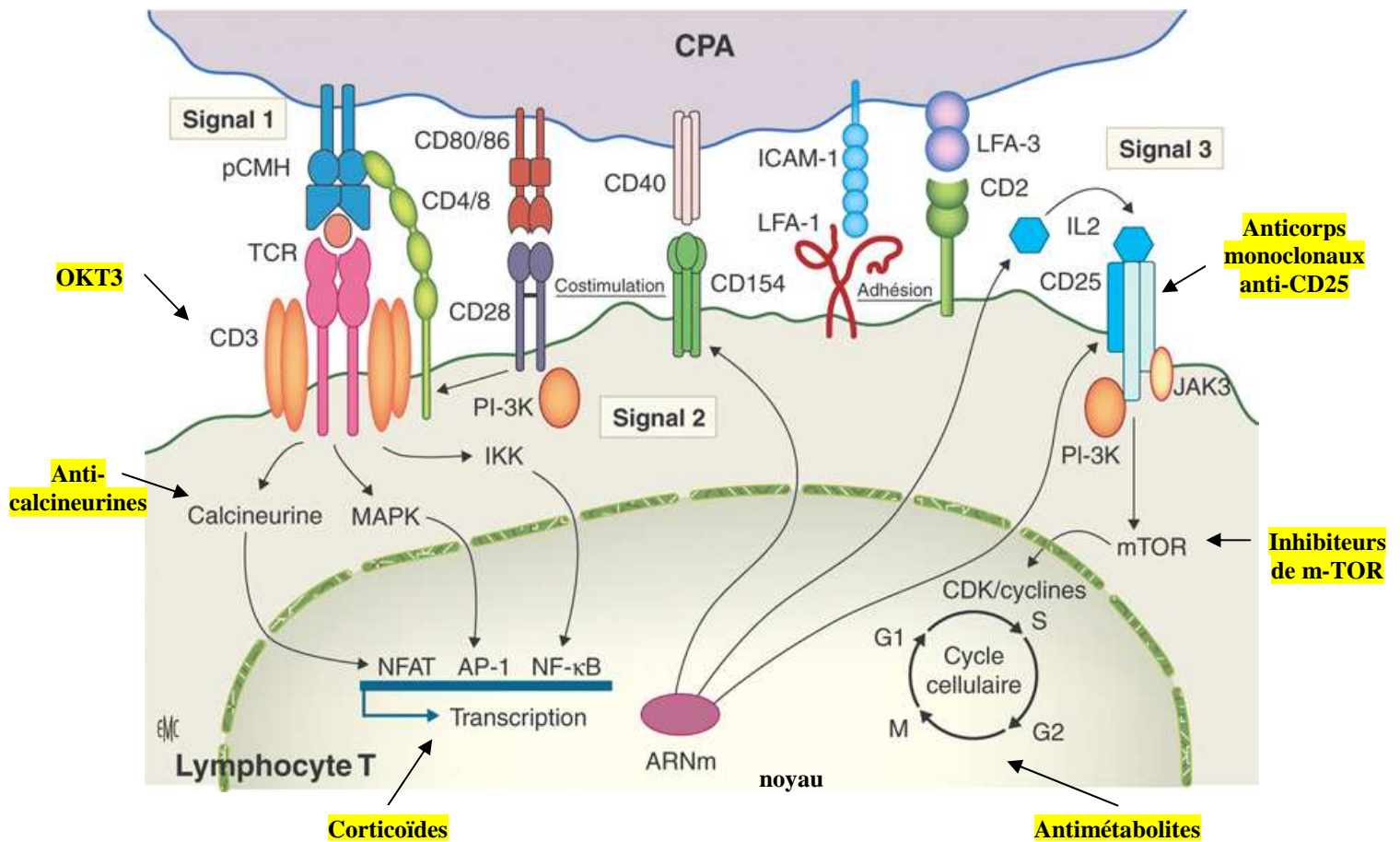


Figure 1: Activation des LT et cibles des immunosuppresseurs

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité, CPA : cellule présentatrice de l'Antigène
 TCR : récepteur des Lymphocytes T, MAPK : MAP kinase

1.2 Médicaments immunosuppresseurs

En transplantation rénale, parmi les immunosuppresseurs visant à prévenir les réactions de rejet, il faut distinguer ceux indiqués dans l'induction de l'immunosuppression et ceux indiqués dans la prévention du rejet au long cours.

1.2.1 *Traitement immunosuppresseur d'induction*

1.2.1.1 Les sérums antilymphocytaires (SAL) polyclonaux

Ils s'agit des globulines de cheval antithymocytes humains (Lymphoglobuline®) et des globulines de lapin antithymocytes humains (Thymoglobuline®). L'administration de globuline est suivie d'une chute rapide et profonde du nombre de lymphocytes périphériques responsable de l'immunosuppression.

La durée de traitement est en général de 10 jours et ne doit pas excéder 21 jours.

La toxicité est liée à l'injection de protéines hétérologues et se manifeste par des réactions allergiques (fièvre et frissons, éruption cutanées, prurit, maladie sérique) ; une prémédication par un antihistaminique et des corticoïdes est donc nécessaire. Une thrombocytopenie peut également apparaître.

1.2.1.2 Les anticorps antilymphocytaires monoclonaux

a) *Muromonab, OKT3 (Orthoclone®)*

Il s'agit d'un anticorps murin. L'OKT3 a été le premier anticorps monoclonal utilisé en transplantation ; il est spécifique du marqueur CD3 situé à la surface des LT, responsable de la transmission du signal d'activation des LT. L'OKT3 bloque ainsi la transduction du signal d'activation des LT et provoque une chute du nombre de lymphocytes CD3+.

Actuellement, l'OKT3 est indiqué dans le traitement du rejet aigu corticorésistant. Cependant, devant l'intensité de ses effets indésirables, l'utilisation d'OKT3 est rare.

La toxicité majeure consiste en la survenue à la 1^{ère} ou 2^{ème} injection, d'un " syndrome de la première dose " sévère (fièvre, frissons, dyspnée, vomissements, parfois oedème aigu du poumon) dû à un relargage d'interleukine IL-2, d'interféron et surtout de tumor necrosis factor alpha (TNF α). Une prémédication avec des corticoïdes, des antihistaminiques, des anti-

inflammatoires doit être faite pour diminuer l'intensité de ce syndrome. De même, tout état d'hyperhydratation doit être corrigé (diurétiques, dialyse) afin d'éviter un œdème pulmonaire.

Le traitement dure environ 10 jours (au-delà de 10 jours, le patient s'immunise contre l'OKT3 en produisant des anticorps neutralisants qui rendent l'OKT3 inefficace).

b) Anticorps dirigés contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (anti-CD25)

Le basiliximab (Simulect®) est un anticorps chimérique c'est-à-dire que la partie constante de l'Anticorps a une structure humaine (75% de l'anticorps) et les parties variables une structure murine (25% de l'anticorps).

Le daclizumab (Zenapax®) est un Ac humanisé c'est-à-dire que seules les régions hypervariables (10% de l'anticorps) sont d'origine murine.

Par rapport à l'OKT3, du fait de leur homologie importante avec les anticorps humains, leur administration n'entraîne pas la production d'anticorps neutralisants. Par ailleurs ils ont une excellente tolérance ; ils peuvent toutefois provoquer de rares réactions anaphylactiques nécessitant l'arrêt du traitement.

1.2.2 Traitement immunosuppresseur préventif au long cours

1.2.2.1 Les corticoïdes

- Mécanisme d'action

Les corticoïdes possèdent à la fois une action immunosuppressive et une action anti-inflammatoire. En effet, le complexe formé par les glucocorticoïdes avec leur récepteur intracellulaire induit la synthèse de protéines comme la lipocortine 1 qui a une action anti-

inflammatoire et inhibe certains facteurs de transcription tels que NF- κ B ; l'inhibition du NF- κ B inhibe la synthèse d'IL-2 et de ce fait la prolifération des LT.

- *Pharmacocinétique et modalité d'administration*

La prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) sont les deux corticoïdes couramment utilisés ; cependant le Solupred® a une biodisponibilité inférieure à celle du Cortancyl®; les corticoïdes subissent une métabolisation hépatique ; il existe une métabolisation mineure par le CYP 3A4. La dose est administrée en une prise le matin. Les posologies initiales de corticoïdes sont de l'ordre de 1mg/kg mais afin de limiter la survenue d'effets indésirables, les doses sont progressivement diminuées jusqu'à, suivant les équipes, l'atteinte d'une dose de maintenance ou jusqu'à l'arrêt total.

- *Effets indésirables/toxicité*

Le traitement au long cours par des doses importantes entraînent la survenue de nombreux effets indésirables : sensibilité aux infections, retard de cicatrisation, ulcère, ostéoporose, fonte musculaire, diabète, hypertension artérielle, rétention hydrosodée, hypokaliémie, troubles psychiques (euphorie, insomnie), hirsutisme, acné, cataracte. Un traitement par corticoïde impose donc un régime pauvre en sucre et en sel (pour éviter la rétention hydrosodée et la survenue d'un diabète) et un traitement préventif par un antiulcéreux qui sert également à prévenir l'ulcère de stress.

- *Interactions médicamenteuses*

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS [28] , de nombreuses interactions médicamenteuses existent ; elles peuvent aboutir à une majoration du risque hémorragique (avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens), à une élévation de la glycémie (avec l'insuline, la metformine et les sulfamides hypoglycémiants), à une majoration du risque de tendinopathie avec les fluoroquinolones, à une majoration du risque d'hypokaliémie (avec les médicaments torsadogènes et les autres médicaments hypokaliémiants notamment), à une diminution de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme (rifampicine, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques) et à une diminution de l'absorption digestive des corticoïdes (topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon) . Cependant, il ne s'agit le plus souvent que d'associations à prendre en compte ou nécessitant des précautions d'emploi. Les seules associations déconseillées sont celles avec le sultopride (majoration du risque de torsade de pointe).

1.2.2.2 Les antimétabolites

Ils s'opposent à la division cellulaire en limitant l'incorporation des bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN et l'ARN du noyau du lymphocyte T.

a) *Azathioprine (Imurel®)*

- *Mode d'action*

L'azathioprine a été un des premiers immunosuppresseurs utilisés; il s'agit d'un dérivé de la 6-mercaptopurine (6-MP) (indiquée actuellement dans les leucémies aiguës). In vivo, l'azathioprine est convertie en 6-MP, analogue structurel de l'inosine monophosphate (IMP) ; la compétition entre la 6-MP et l'IMP pour la synthèse des bases puriques bloque la synthèse

d'ADN et d'ARN non seulement des lymphocytes en mitose mais aussi des cellules hématopoïétiques.

- *Pharmacocinétique et modalité d'administration*

Rapidement absorbée, l'azathioprine est métabolisée dans le foie, où elle est convertie en 6-mercaptopurine. La 6-MP est dégradée très rapidement sous l'influence de la xanthine-oxydase. L'azathioprine et son métabolite sont excrétés par le rein sous forme inactive.

- *Effets indésirables/Toxicité*

L'effet secondaire principal est la myélotoxicité responsable avant tout d'une leucopénie, d'une thrombopénie et d'une anémie. Cet effet est dose dépendant et réversible à l'arrêt du traitement. Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées sévères), hépatiques (cholestase) et une alopécie peuvent également survenir.

- *Interactions médicamenteuses*

Du fait de la dégradation de l'azathioprine par la xanthine oxydase, il est contre-indiqué d'associer l'azathioprine avec l'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) sous peine de voir apparaître une insuffisance médullaire importante. L'azathioprine ne doit pas être associé à la phénytoïne (association déconseillée).

L'azathioprine a été progressivement remplacé par les sels de mycophénolate, dont l'efficacité sur la prévention des rejets aigus et la tolérance sont meilleure; actuellement l'azathioprine n'est utilisée que très rarement dans la prévention du rejet du greffon

b) *Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate de sodium (Myfortic®)*

- *Mode d'action*

Les sels de mycophénolate sont une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA) qui est un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase impliquée dans la synthèse des bases puriques.

- *Pharmacocinétique et modalité d'administration*

Les sels de mycophénolate sont rapidement absorbés et présentent une biodisponibilité de 94% avec une faible variabilité inter et intra individuelle, une liaison aux protéines plasmatiques importante (97% à l'albumine), une demi-vie de 15,9 heures. L'acide mycophénolique (MPA) a un métabolisme essentiellement hépatique par glucuroconjugaison; son métabolite principal (MPAG) a une élimination surtout urinaire. Le dosage des concentrations plasmatiques de MPA ou plus exactement la mesure de l'aire sous la courbe n'est pas réalisé en routine pour adapter les posologies de mycophénolate. En effet, les sels de mycophénolate sont prescrits à une posologie usuelle identique pour tous les patients, 1g deux fois par jour pour le Cellcept® et 720mg deux fois par jour pour le Myfortic®. L'exposition au MPA peut être mesurée en cas d'inefficacité du traitement malgré des posologies usuelles, en cas de suspicion d'inobservance ou d'intolérance. Cependant, les données récentes de l'étude Apomygre montrent qu'une adaptation des posologies de mycophénolate mofétil en fonction de l'aire sous la courbe réduisait le risque de rejet sans augmenter les effets secondaires [29]. Les résultats de l'étude incitent à débiter le traitement à 3g par jour et à réaliser 2 mini AUC afin d'optimiser les prescriptions de mycophénolate mofétil.

- *Effets secondaires/Toxicité*

Le Cellcept® et le Myfortic® ont les même profil de tolérance ; les effets indésirables les plus fréquents sont une toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie) et une toxicité digestive se manifestant par des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements. Dans un rapport d'évaluation mené en 2005, l'AFSSAPS a montré que le Myfortic®, malgré sa forme gastro-résistante, ne provoque pas moins de troubles digestifs [30] ; le Myfortic® a par ailleurs obtenu en 2004 une ASMR de niveau V (aucune amélioration du service médical rendu).

- *Interactions médicamenteuses*

Des interactions médicamenteuses entre les sels de mycophénolate et, les antiacides avec hydroxyde d'aluminium ou de magnésium et la cholestyramine ont été observées. L'AFSSAPS n'a pas défini de niveau de risque pour ces associations.

1.2.2.3 Les anticalcineurines

Il s'agit de la ciclosporine (CsA) et du tacrolimus (FK506). Ces deux molécules se fixent à des immunophilines intracellulaires (la ciclophiline pour la ciclosporine et le FKBP pour le tacrolimus). Le complexe ainsi formé inhibe les calcineurines, inhibant ainsi le NF- κ B, facteur de transcription de l'IL-2.

a) *Ciclosporine (Sandimmun®, Neoral®)*

- *Pharmacocinétique et modalité d'administration*

La première spécialité de ciclosporine commercialisée a été le Sandimmun®, dont la résorption digestive est variable d'un patient à l'autre; la forme microémulsionnée de

ciclosporine (Neoral®) a permis d'améliorer la résorption digestive en la rendant indépendante des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'alimentation. Il existe une solution buvable et des capsules, bioéquivalentes.

La concentration sanguine maximale est obtenue entre 2 à 4 heures après l'absorption orale de Neoral® pour revenir à un taux basal après 12 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (90%). La ciclosporine subit une métabolisation hépatique par l'intermédiaire du CYP3A4, responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. L'élimination est essentiellement biliaire. La ciclosporine est administrée en 2 prises espacées de 12 heures; la posologie initiale est environ de 6mg/kg.

Les propriétés pharmacocinétiques de la ciclosporine présentent une variabilité inter et intra individuelle et son index thérapeutique étroit impose une surveillance des concentrations sanguines. En routine, la ciclosporinémie peut être réalisée sur un prélèvement de sang total à deux moments ; la concentration résiduelle (C0) est mesurée juste avant la prochaine prise soit 12 heures après la dernière prise, la concentration C2 est mesurée deux heures après la prise de ciclosporine.

Concernant la C0, différentes fourchettes thérapeutiques permettant d'adapter les doses de ciclosporine ont été proposées en fonction de l'ancienneté de la greffe ; la fourchette thérapeutique est de l'ordre de 100 à 300 ng/mL.

La C2 semble refléter, plus que la C0, l'exposition totale du patient. En effet, la C2 semble bien corrélée à l'ASC 0-4 (Aire Sous la Courbe mesurée au cours des 4 premières heures suivant la prise), elle-même considérée comme un bon reflet de l'exposition totale à la ciclosporine (ASC 0-12 h).

- *Effets indésirables/toxicité*

Les effets indésirables sont le plus souvent doses dépendants.

Néphrotoxicité

C'est l'effet indésirable majeur dont la gravité a été réduite par l'utilisation de doses plus faibles par rapport aux protocoles initiaux. Il peut s'agir d'une insuffisance rénale aiguë réversible à la diminution ou à l'arrêt du traitement ou d'une néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle.

Hypertension

L'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) de novo est très fréquente ; elle est causée par la vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule conduisant à une augmentation des résistances vasculaires périphériques et à une rétention hydrosodée. Le traitement anti-hypertenseur fait appel aux inhibiteurs calciques et aux diurétiques.

Neurotoxicité

Des signes mineurs tels que des tremblements des extrémités ou des paresthésies sont fréquents. La survenue de crises convulsives rare est favorisée par une épilepsie préexistante, une association aux corticoïdes, une hypomagnésémie.

Hépatotoxicité

L' hépatotoxicité se traduit par une cholestase qui cède après réduction des doses. La cytolyse est très rare.

Troubles hydro-électrolytiques et métaboliques

La ciclosporine est responsable d'une hyperkaliémie, liée à la diminution de l'excrétion urinaire de potassium.

La ciclosporine peut provoquer une hyperuricémie et éventuellement des crises de goutte, le risque de crise de goutte étant majoré par un traitement concomitant par diurétique.

Des dyslipidémies (hypercholestérolémie majoritairement) sont fréquentes.

Autres

La ciclosporine entraîne fréquemment un hirsutisme (30% des patients) qui est souvent mal vécu par les femmes.

Une hypertrophie gingivale parfois gênante peut également apparaître.

De rares cas de myopathies ont été décrits lors de traitement par ciclosporine.

- *Interactions médicamenteuses*

Du fait de la métabolisation de la ciclosporine par le CYP 3A4 les interactions médicamenteuses sont nombreuses ; en effet, la ciclosporine va interagir avec les inhibiteurs, les inducteurs et certains substrats du CYP 3A4.

- Les inducteurs (rifampicine, certains antirétroviraux, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis, bosentan, modafinil...) vont entraîner une diminution des concentrations de ciclosporine et une perte d'efficacité plus ou moins importante; ainsi, l'association de la ciclosporine avec le millepertuis (utilisé en phytothérapie pour son effet antidépresseur) et le bosentan est contre-indiquée ; l'association avec le modafinil est déconseillée.
- Les inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés, macrolides, certains antirétroviraux, jus de pamplemousse, stiripentol, certains inhibiteurs calciques,

cimetidine ...) vont entraîner une accumulation de ciclosporine et donc une majoration de la toxicité ; ainsi l'association avec le stiripentol est contre-indiquée et celle avec l'érythromycine et le jus de pamplemousse déconseillée.

- L'association de la ciclosporine avec la rosuvastatine, la simvastatine et l'atorvastatine, métabolisées en partie par le CYP 3A4, entraîne une augmentation des concentrations de la statine majorant ainsi le risque de rhabdomyolyse ; cependant seule l'association avec la rosuvastatine est contre-indiquée.

Les interactions avec l'amiodarone et l'orlistat sont également d'ordre pharmacocinétique (associations déconseillées) ; l'amiodarone augmente de façon importante les concentrations de ciclosporine et l'orlistat réduit fortement l'absorption intestinale de ciclosporine.

Certaines associations sont déconseillées car elles majorent un effet indésirable de la ciclosporine ; il s'agit des associations avec les diurétiques épargneurs de potassium (majoration du risque d'hyperkaliémie) et avec la nifédipine (majoration du risque de gingivopathie, une autre dihydropyridine doit être préférée). L'association de la ciclosporine avec d'autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, amphotéricine B, AINS) doit quant à elle être prise en compte.

b) Tacrolimus (Prograf®)

Le tacrolimus présente de nombreuses similitudes avec la ciclosporine (même mode d'action, profils de tolérance comparables, interactions médicamenteuses similaires); il est cependant 100 fois plus puissant ; la posologie initiale est de l'ordre de 0,15mg/kg/j à répartir en 2 prises ; contrairement à la ciclosporine, la résorption digestive du tacrolimus est influencée par l'alimentation et par conséquent le tacrolimus doit être pris en dehors des repas (1h avant ou 2h après le repas). La posologie doit être adaptée pour obtenir un taux sanguin compris entre 5-15ng/ml ; le dosage des concentrations sanguines n'est effectué qu'en

résiduel. Le tacrolimus est également néphrotoxique mais il présente une neurotoxicité plus marquée (tremblements, paresthésies) et surtout un effet diabétogène plus important imposant parfois le recours à une insulinothérapie. Sur le plan cardio-vasculaire, l'HTA est plus rare qu'avec la ciclosporine, de même pour l'hypertrichose, l'hypertrophie gingivale et l'hypercholestérolémie. Du fait de son métabolisme par le CYP 3A4, le tacrolimus interagit également avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques (association contre-indiquée avec le millepertuis et le stiripentol, association déconseillée avec les macrolides et le jus de pamplemousse et la majorité des antifongiques azolés).

1.2.2.4 Les inhibiteurs de la m-TOR

Ils se lient à la même immunophiline que le tacrolimus (FK-BP) mais le complexe inhibe la protéine kinase m-TOR (et non la calcineurine comme le tacrolimus) qui intervient dans la progression du cycle cellulaire induite par l'interleukine 2.

a) *Sirolimus (Rapamune®)*

Le Sirolimus est indiqué en transplantation rénale, en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois puis en entretien, en association aux corticoïdes seuls quand la ciclosporine peut être arrêtée.

- *Pharmacocinétique et modalité d'administration*

Le sirolimus présente une faible résorption digestive, influencée par l'alimentation; c'est pourquoi il est recommandé de prendre le sirolimus soit toujours avec, soit toujours sans nourriture. La longue demi-vie (62h) du sirolimus permet une administration unique par jour.

Sa métabolisation par le CYP 3A4 conduit à de nombreuses interactions médicamenteuses. Le contrôle des taux sanguins est nécessaire pour adapter la posologie compte tenu des variabilités individuelles (taux cibles 5-10 mg/mL).

- *Effets indésirables/ Toxicité*

Son avantage essentiel est l'absence de néphrotoxicité et d'hypertension artérielle. Il est utilisé dans les protocoles ayant pour but de diminuer voire d'arrêter la ciclosporine. Le sirolimus augmente toutefois la toxicité rénale de la ciclosporine. C'est pourquoi il est recommandé d'administrer le sirolimus 4 heures après la ciclosporine.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une élévation des triglycérides et du cholestérol, une anémie, thrombopénie ou neutropénie, de l'acné, des épistaxis, des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées), un retard de cicatrisation et des aphtoses buccales. Des cas de pneumopathies interstitielles parfois fatales ont également été rapportés.

- *Interactions médicamenteuses*

Comme pour tous les immunosuppresseurs métabolisés par le CYP 3A4, le sirolimus interagit avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP 3A4; il est ainsi contre-indiqué d'associer le sirolimus au millepertuis et au stiripentol et déconseillé de l'associer au jus de pamplemousse et au voriconazole.

b) *Everolimus (Certican®)*

L'évérolimus est un dérivé du sirolimus qui est indiqué en association à la ciclosporine microémulsion et aux corticoïdes. Dans les études cliniques l'évérolimus n'a pas été comparé au sirolimus mais a été comparé au mycophénolate avec lequel aucune différence d'efficacité n'a été montrée. Par ailleurs, l'évérolimus présente les mêmes types d'effets indésirables que le sirolimus (majoration de la néphrotoxicité de la ciclosporine, dyslipidémies, thrombopénies, anémies, hémorragies...); l'adaptation posologique repose également sur un dosage régulier des concentrations sanguines et le risque d'interaction médicamenteuse est également élevé du fait de la métabolisation par le CYP 3A4 cependant ce risque a été peu étudié. En 2004, la commission de transparence a accordé une ASMR de V à l'évérolimus en transplantation rénale.

	Glucocorticoïdes	Ciclosporine	Tarolimus	Sirolimus	Everolimus	Mycophénolate	Azathioprine
Aspirine	ASDEC (à dose anti-inflammatoire)						
Allopurinol							CI
Phénytoïne (inducteur enzymatique)	PE	PE	PE	PE	PE		ASDEC
Sultopride	ASDEC						
Jus de pamplemousse Orange de Séville		ASDEC	ASDEC	ASDEC	ASDEC		
Millepertuis		CI	CI	CI	CI		
Stiripentol		CI	CI	CI	CI		
Amiodarone		ASDEC	PE				
Bosentan		CI					
Diurétiques épargneurs de potassium		ASDEC (sauf en cas d'hypoK+)	ASDEC (sauf en cas d'hypoK+)				
Potassium		ASDEC	ASDEC				
Macrolides Erythromycine Clarithromycine Josamycine		ASDEC PE PE	ASDEC ASDEC ASDEC				
Modafinil		ASDEC					
Nifédipine		ASDEC					
Orlistat		ASDEC					
Rosuvastatine		CI					
Antifongiques azolés Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Voriconazole		PE PE PE PE	PE ASDEC ASDEC PE	PE ASDEC	PE		

Tableau 1: Immunosuppresseurs et interactions médicamenteuses (d'après le thésaurus de l'AFSSAPS)

CI: association contre-indiquée, **ASDEC**: association déconseillée, **PE** : association nécessitant des précautions d'emploi

1.3 Complications infectieuses et carcinologiques des traitements immunosuppresseurs

L'immunosuppression induite par le traitement n'est pas spécifique de la réaction de rejet et abaisse également les défenses anti-infectieuses et anti-tumorales. Ainsi les infections et les néoplasies constituent un problème majeur en transplantation.

1.3.1 *Complications infectieuses*

L'utilisation de corticoïdes favorise plutôt la survenue d'infections bactériennes et fongiques tandis que les autres immunosuppresseurs favorisent les infections virales et à germes intracellulaires.

Le germe incriminé diffère selon le temps écoulé depuis la greffe ; 3 périodes ont été décrites dans le schéma de Rubin [31]. Pendant le 1^{er} mois post-greffe, les infections sont dues à des agents infectieux présents avant la greffe chez le donneur ou le receveur (CMV, hépatite B et C, HSV) ; il peut également s'agir d'infections nosocomiales (infections sur cathéter ou sur cicatrice par exemple). De 1 à 6 mois le risque d'infection opportuniste, aspergillose et pneumocystose notamment, est important. Au-delà de 6 mois, quand le greffon est fonctionnel, le risque infectieux est plus faible (Figure 2).

1.3.1.1 Prévention des infections à CMV

Une grande partie de la population est séropositive pour le CMV (75 % de la population); cependant chez l'immunocompétent, l'infection est souvent asymptomatique. Chez le patient transplanté, l'infection est fréquemment symptomatique et survient entre le premier et le 4^{ème} mois post greffe. On distingue l'infection à CMV, répllication virale asymptomatique de la maladie à CMV dont les symptômes sont variés (fièvre, malaise, leucopénie, pneumonie, hépatite, chorioretinite) Il peut s'agir d'une transmission par le

greffon en cas de donneur séropositif (D+) et de receveur séronégatif (R-) ou d'une réactivation endogène du virus (D+/- et R+). Une prophylaxie est réalisée en cas de risque de primo-infection (D+ et R-). Le traitement prophylactique fait appel au valganciclovir (Rovalcyte®), prodrogue du ganciclovir possédant une biodisponibilité supérieure à ce dernier. La posologie de 450mg*2 en une prise doit être poursuivie pendant 100 jours. Le valaciclovir (Zelitrex®), prodrogue de l'aciclovir, peut également être utilisé mais les modalités de prise sont plus contraignantes pour le patient (4 comprimés à 500mg 4 fois par jour).

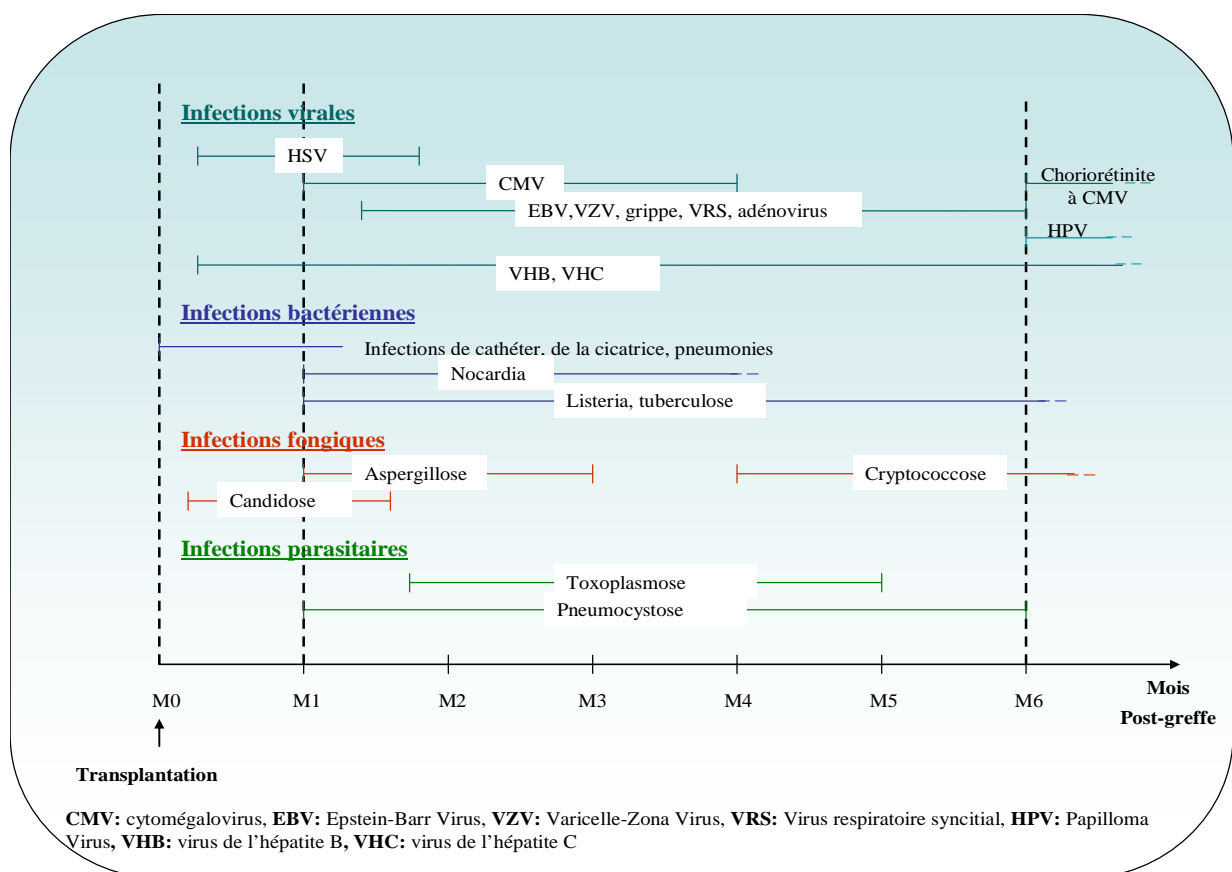


Figure 2: Chronologie des infections post-transplantation selon Fischman et Rubin [31]

1.3.1.2 Prévention des infections à *Pneumocystis carinii*

La pneumocystose survient entre 1 et 6 mois après la greffe. La prophylaxie par cotrimoxazole (Bactrim®) est efficace et est remplacée par des aérosols de pentamidine (Pentam®) en cas d'intolérance. Le cotrimoxazole permet également de prévenir la toxoplasmose.

1.3.1.3 Vaccination

La vaccination des patients immunodéprimés pose les problèmes de la baisse d'immunogénicité, du devenir de la réponse vaccinale pré-transplantation et de l'innocuité des vaccins chez ces patients. Ainsi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chacun des vaccins.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez le patient immunodéprimé car ils présentent un risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle ; il s'agit du vaccin rougeole-rubéole-oreillons (ROR), du vaccin contre la varicelle, du vaccin contre la fièvre jaune et du BCG.

De façon générale, il est préférable d'obtenir une première immunisation avant la transplantation. Après la transplantation, il est préférable de ne pas effectuer de vaccination dans les 6 premiers mois post-transplantation, l'immunosuppression importante conduisant à une protection inefficace.

Duchini et al. ont proposé en 2003 des recommandations pour la vaccination des patients recevant une transplantation d'organe solide (Tableau 2) [32].

Vaccinations	Recommandations
pneumocoque	Avant et après transplantation Rappels tous les 2-5ans
Tétanos, diphtérie, polio	Avant et après transplantation
Haemophilus	Avant et après transplantation
Grippe	Avant et après transplantation Double dose chez le transplanté Vaccination de l'entourage
Hépatite B	Avant et après transplantation le plus tôt possible avant vaccination
Hépatite A	Avant et après transplantation <ul style="list-style-type: none"> • voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque • 1440 unités à M0 et M2 (au lieu de M0 et M6 chez le sujet sain)

Tableau 2: Proposition de schémas vaccinaux par Duchini et al [32]

1.3.2 Complications carcinologiques

Le patient transplanté présente un risque de cancer plus important que la population générale ; les cancers cutanés et les cancers viro-induits (lymphome, sarcome de Kaposi) ont en effet une incidence plus élevée.

Les cancers cutanés sont essentiellement des carcinomes spinocellulaires (contrairement à la population générale pour laquelle les carcinomes basocellulaires sont plus fréquents et de meilleur pronostic). L'incidence augmente avec la durée du traitement immunosuppresseur ; par exemple, une étude prospective anglaise a montré que l'incidence annuelle des cancers cutanés (autre que les mélanomes) était de 3,27% pour les patients transplantés depuis moins de 5 ans et de 11,1% pour ceux transplantés depuis plus de 10 ans [33]. Les cancers cutanés surviennent sur les parties exposées au soleil avec en premier lieu la face. Ainsi la prévention de ces cancers consiste à se protéger du soleil par l'application de crème solaire. Un suivi régulier chez un dermatologue doit également être effectué. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence la non-compliance des patients avec ces mesures préventives ; par exemple, dans l'étude menée par Moloney et al. 25,9% des patients interrogés avouent ne jamais

utiliser de crème solaire [34]; de même, en France, une étude récente a montré que seuls 31,2% des patients inclus effectuaient un suivi régulier chez un dermatologue [35].

Les cancers viro-induits ont également une prévalence plus importante que dans la population générale. Les sarcomes de Kaposi sont associés à une infection par un herpès virus (HHV8) et touchent préférentiellement les patients originaires du bassin méditerranéen. Le virus Epstein-Barr (EBV) joue un rôle dans la survenue de lymphomes non-hodgkiniens. Les cancers du col utérin sont quant à eux associés à une infection par un papilloma virus (HPV).

Les transplantés rénaux développent également des cancers des reins plus fréquemment que la population générale (tout comme les patients dialysés).

1.4 Grossesse et traitement immunosuppresseur

La transplantation restaure la fertilité rendant ainsi possible une grossesse ; cependant, un délai de 2 ans post transplantation est souhaitable et la grossesse ne peut être envisagée que chez les femmes ayant une fonction rénale normale, en l'absence de protéinurie et de signe de rejet. La patiente doit être étroitement surveillée pendant toute la grossesse car le risque de protéinurie, d'hypertension artérielle et d'infection notamment urinaire est important. Le risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin est également plus élevé que dans la population générale.

Concernant le traitement immunosuppresseur il ne doit pas être interrompu pendant la grossesse ; tous les médicaments passent dans le placenta mais seul l'acide mycophénolique est associé à un risque avéré de malformation congénitale (malformations de l'oreille notamment). L'azathioprine est tératogène chez l'animal (out comme les sels de mycophénolate), cependant l'immaturation hépatique du fœtus ne permet pas la métabolisation de l'azathioprine en 6-mercaptopurine tératogène. L'azathioprine, les corticoïdes, la ciclosporine et le tacrolimus peuvent être utilisés sans danger chez la femme enceinte aux

vues des nombreuses données cliniques rassurantes. Concernant le sirolimus l'absence de recul impose la plus grande prudence quant à son utilisation pendant la grossesse.

La grossesse augmente le volume de distribution de certains médicaments ; ainsi, les posologies de ciclosporine doivent fréquemment être augmentées pendant la grossesse puis réajustées après l'accouchement.

Tous les immunosuppresseurs augmentent le risque d'infections materno-fœtales en particuliers au CMV et le passage de l'immunosuppresseur dans le placenta est responsable d'effets indésirables chez l'enfant (troubles de la fonction rénale néonatale avec le tacrolimus par exemple).

2. Pourquoi une éducation thérapeutique en transplantation rénale

Les traitements immunosuppresseurs sont contraignants pour les patients de part leur nombre, leur durée d'utilisation, leurs modalités de prise et leurs effets indésirables. Certains patients peuvent ainsi éprouver des difficultés à gérer leur traitement au quotidien voire même devenir inobservants. L'observance ainsi que la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses par le patient sont essentielles ; une éducation thérapeutique permettrait d'aider le patient à acquérir les compétences nécessaires dans ces domaines.

2.1 Observance et transplantation rénale

2.1.1 Prévalence et conséquence

2.1.1.1 Prévalence

L'estimation de l'inobservance chez le patient transplanté rénal varie selon les études et dépend d'une part, de la définition d'observance et d'autre part, de la méthode de mesure

utilisée. Cependant, la plupart des études indiquent que 15% à 30% des patients transplantés rénaux sont inobservants [36]. Par exemple, dans l'étude de Vlamincx et al. 22,6% des 146 patients transplantés depuis au moins 1 an sont inobservants (observance définie par l'oubli fréquent de prise au cours de l'année écoulée et mesurée à l'aide d'un questionnaire remis au patients) [37].

2.1.1.2 Conséquences cliniques

L'inobservance au traitement peut conduire à un rejet et à une perte du greffon. Le lien entre inobservance, rejet et perte du greffon a été établi dans plusieurs études.

L'étude prospective menée par De Geest et al. a évalué l'observance de 148 patients à l'aide d'un questionnaire puis réalisé un suivi de 5 ans; ainsi, 22,3% des patients étaient inobservants ; parmi ces patients, 24% ont développé un rejet aigu tardif contre 6% des patients observants ($p=0,003$) ; la survie à 5 ans a été inférieure chez les non-observants (94% vs 99%, $p= 0,03$). Par contre aucune différence significative en terme d'épisodes de rejet chronique n'a été observée [38].

Butler et al. ont réalisé une revue de la littérature sur l'inobservance en transplantation rénale ; ils ont retenu 325 études entre 1980 et 2001 évaluant la fréquence et l'impact de l'inobservance chez les patients transplantés rénaux adultes. La méta-analyse de ces études montre que le taux d'échec de greffe est 7 fois supérieur chez les patients inobservants. A partir de 10 études de cohorte, ils ont estimé que 36% des pertes de greffon étaient liées à l'inobservance. Dans 12 études de cas de patients dont la transplantation a échoué, 15% des échecs de greffe ont été attribués à l'inobservance [39].

Vlamincx et al. ont par ailleurs établi un lien entre non-compliance et déclin du greffon dans une étude prospective récente; en effet, après 5 ans de suivi, la créatininémie est significativement plus élevée chez les patients noncompliance [37].

2.1.1.3 Conséquences économiques

Les conséquences cliniques de l'inobservance ont un coût; en effet la prise en charge du rejet nécessite notamment une hospitalisation, la réalisation d'une biopsie et une intensification de l'immunosuppression. De même la perte du greffon et une nouvelle transplantation sont coûteux. Les coûts de l'inobservance ont été recherchés dans une étude coût-utilité de pharmacoeconomie, évaluant la relation entre coût et, quantité et qualité de vie chez les patients observants et non observants. Il est apparu que l'observance sur toute une vie est plus coûteuse du fait d'une espérance de vie prolongée chez les patients observants. Par contre, le nombre d'année de vie gagnée en bonne santé exprimée par le QALY (quality adjusted life years) est supérieur chez les patients observants [40].

Cependant, même si selon cette étude l'inobservance semble être moins coûteuse pour la société, la perte d'un greffon qui pourrait être évitée n'est pas acceptable dans le contexte actuel de pénurie de greffon.

2.1.2 Facteurs de risque d'une mauvaise observance

Les facteurs de risque d'inobservance peuvent être classés en 5 catégories : les facteurs démographiques et socio-économiques, les facteurs liés aux perceptions du patients, ceux liés à la maladie, ceux liés au traitement et ceux liés à l'environnement.

Concernant les facteurs démographiques et socioéconomiques plusieurs études retrouvent l'âge (adolescence), le sexe (homme ou femme selon les études), un niveau d'éducation bas, la race (non Caucasien), un statut économique bas, une faible capacité à payer le traitement comme des facteurs de risque d'inobservance; l'isolement social et l'instabilité familiale ont également été associés à l'inobservance [41].

La perception du patient sur sa maladie et sur son traitement a un impact sur l'observance. Greenstein et al. ont ainsi montré que les patients reconnaissant le besoin et

l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur sont plus observants [42]. De même, DeGeest et al. ont montré que la compréhension du traitement immunosuppresseur est un facteur déterminant pour l'observance [38].

Certains facteurs liés à la maladie peuvent affecter l'observance. Ainsi, l'influence du temps écoulé depuis la transplantation sur l'observance a été démontré; en effet, plus ce temps est important, plus le risque d'inobservance augmente, les patients devenant moins attentifs à leur traitement [42]. Par ailleurs, les patients dépressifs sont plus inobservants [43].

Parmi les facteurs liés au traitement, on peut tout d'abord citer le nombre de médicaments. La plupart des patients transplantés sont traités le plus souvent par plusieurs immunosuppresseurs auxquels viennent s'ajouter un anti-infectieux, un antiulcéreux, un anti-hypertenseur... Chisholm et al. ont montré que 3 ans après la greffe les patients âgés de 18 à 64 ans sont traités en moyenne par 10 médicaments par jour et cette moyenne passe à 12 médicaments par jour pour les plus de 65 ans [44]; de plus certains de ces médicaments nécessitent plusieurs prises par jour et le respect de contraintes alimentaires et horaires.

Les effets indésirables liés au traitement immunosuppresseur constituent également une cause d'inobservance. En 1999, une enquête auprès de patients transplantés révèle que 65% des patients interrogés considèrent les effets indésirables comme le pire aspect du traitement, cependant, seuls 5% rapportent que les effets indésirables sont une cause de saut de prise [45]. A l'inverse, dans une enquête menée auprès des cliniciens, 66% estiment que, d'après leur expérience clinique, les effets indésirables sont déterminants dans l'inobservance [46]. Les immunosuppresseurs les plus souvent associés à une non-compliance sont l'azathioprine, la ciclosporine et la prednisone. Par ailleurs, les effets indésirables qui modifient l'apparence physique du patient (hirsutisme, acné, prise de poids) vont engendrer plus d'inobservance notamment chez les femmes. Ainsi, bien que plusieurs études montrent que les femmes sont plus observantes que les hommes, Hillebrand trouve le contraire quand une corticothérapie est

nécessaire après transplantation, ce qu'il attribue aux modifications physiques engendrées par les corticoïdes [47].

L'importance des facteurs liés aux structures de soins et aux équipes soignantes sur l'observance ont été abordés par l'OMS mais ne concernent pas spécifiquement la transplantation rénale. Ainsi, un style de communication non adaptée, une équipe soignante non sensibilisée aux problèmes d'observance et des contraintes de temps constituent un frein à la promotion de l'observance auprès des patients [23].

2.2 Gestion des effets indésirables

Les médicaments immunosuppresseurs sont responsables de nombreux effets indésirables plus ou moins sévères pouvant altérer la qualité de vie des patients. Certains peuvent toutefois voir leur sévérité réduite par une prise en charge précoce ; ainsi il est essentiel que les patients sachent repérer leur survenue et les signalent au personnel soignant ; par exemple, le patient doit être éduqué pour détecter les premiers signes d'une infection. Cependant, une étude récente révèle que les patients ne signalent pas tous les effets indésirables notamment les troubles gastro-intestinaux au médecin qui en sous-estime la prévalence et qui ne peut pas assurer leur prise en charge [48].

2.3 Risque de l'automédication

Les immunosuppresseurs interagissent avec certains aliments (jus de pamplemousse et orange de Séville) et de nombreux médicaments, dont certains, comme les anti-acides sont accessibles au patient sans ordonnance; il en est de même pour les produits de phytothérapie comme le millepertuis. Ainsi, le patient doit connaître le risque potentiel d'interaction

médicamenteuse avec les médicaments d'automédication, certains aliments et les produits de phytothérapie.

3. Rôle du pharmacien en transplantation rénale

En Février 2008, l'HAS a émis des recommandations concernant le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois post-transplantation [49]. L'HAS souligne le problème de l'inobservance en transplantation rénale et la nécessité que les patients adhèrent à leur traitement. Il est également mentionné que l'intervention d'un professionnel de santé peut améliorer l'observance des patients. L'HAS suggère donc la mise en place d'une éducation thérapeutique individualisée ayant pour but d'améliorer la santé et la qualité de vie du patient ; dans ce contexte, un suivi multidisciplinaire par médecin, infirmier, psychologue et diététicien est recommandé. Ainsi les infirmières coordonnatrices de transplantation s'impliquent de plus en plus dans des programmes d'éducation thérapeutique avant, pendant et après la transplantation. Par contre, l'implication du pharmacien est plus discrète. Les consultations pharmaceutiques ne semblent pas se développer en transplantation ; le plus souvent, le pharmacien délivre des conseils lors de la dispensation de médicament ; Champagne et al. ont ainsi montré que l'information pharmaceutique donnée aux patients transplantés (tout organe confondu) lors de la rétrocession d'immunosuppresseurs a un impact très limité sur la connaissance du traitement; cependant il ne s'agit pas d'une étude randomisée avec deux groupes, l'un recevant des conseils pharmaceutiques et l'autre n'en recevant pas [50].

Aux Etat-Unis, les pharmaciens sont plus impliqués dans le domaine de la transplantation rénale ; ainsi, Martin et al. ont réalisé une enquête afin d'identifier le rôle du pharmacien hospitalier en transplantation rénale ; cette enquête révèle que de nombreux centres de transplantation disposent d'un pharmacien intégré dans une équipe

multidisciplinaire de transplantation ; les activités du pharmacien concernent majoritairement les patients hospitalisés mais aussi les patients ambulatoires.

Les activités d'un pharmacien hospitalier dédié à la transplantation vont de la réalisation de l'historique médicamenteux, à l'analyse d'ordonnance en passant par le conseil aux patients.

En 2001, Chistholm et al. ont réalisé une étude prospective randomisée évaluant l'impact d'une intervention pharmaceutique sur l'observance des patients au traitement immunosuppresseur [51]. L'intervention pharmaceutique a consisté en un conseil médicamenteux au patient oral ou écrit détaillant l'importance de l'observance et la manière dont prendre son traitement. A l'issue de l'entretien le patient était encouragé à contacter le pharmacien pour toute question touchant au traitement. Un an post-transplantation, les patients du groupe intervention étaient plus observants que les patients du groupe standard (96,1% versus 81,6%, $p < 0,05$). De plus, les concentrations sanguines d'anticalcineurines du groupe intervention étaient plus fréquemment comprises dans la fourchette thérapeutique (64% versus 48%, $p < 0,05$).

Les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent également à l'éducation thérapeutique en transplantation rénale et le laboratoire Roche a développé un logiciel d'éducation (SITO®) actuellement en cours d'évaluation clinique dans plusieurs services de transplantation en France.

EVALUATION D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE AU CHU DE CAEN : ETUDE PROSPECTIVE ET RANDOMISEE

1. Education thérapeutique dans le service de néphrologie : état des lieux avant la mise en place de l'intervention

1.1 Consultation d'inscription sur liste d'attente

L'inscription sur la liste nationale d'attente se fait après évaluation soigneuse du bilan prégreffe et en accord avec le patient. Au CHU de Caen, la consultation d'inscription est réalisée par le médecin et l'infirmière coordonnatrice, référents en transplantation. Au cours de cette consultation, tous les aspects de la greffe sont abordés (appel de greffe, chirurgie, hospitalisation post-greffe, traitement immunosuppresseur, suivi post-greffe...). Les informations relatives au traitement immunosuppresseur ne représentent qu'une partie des informations données pendant la consultation ; par ailleurs, aucun support écrit n'est remis au patient.

Entre le moment de l'inscription et l'appel de greffe, l'attente peut être longue mais aucune information concernant le traitement immunosuppresseur n'est redonnée.

1.2 L'hospitalisation post transplantation

Au cours de l'hospitalisation qui suit la transplantation, un livret d'information est remis au patient. Ce livret a été élaboré et validé par l'équipe médicale du service de Néphrologie ; il donne des précisions sur chaque immunosuppresseur, sur les mesures hygiéno-diététiques à adopter et sur les modalités pratiques du traitement. Il est remis par un interne en poste dans le service qui précise de façon plus ou moins détaillée son contenu.

1.3 Consultations de suivi post-transplantation

Après la sortie d'hospitalisation, le patient est suivi en consultation par différents médecins ; dans un premier temps, les consultations sont très rapprochées puis leur fréquence diminue au cours du temps ; différents aspects du traitement peuvent être à nouveau abordés avec le patient ; par ailleurs, des dépliants sur la transplantation rénale fournis par des laboratoires pharmaceutiques sont à disposition des patients et sont exposés sur des présentoirs.

1.4 Conclusions

Au sein du service de néphrologie, les informations relatives au traitement sont données à différentes reprises à l'aide de support varié. Cependant, il n'existe pas de consultation spécifique permettant d'expliquer les problématiques liées au traitement. On peut également noter qu'aucune évaluation de la compréhension des informations données aux patients n'a été menée. Par ailleurs, lors des consultations de suivi post-transplantation, les médecins décèlent parfois une mauvaise compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient. C'est pourquoi, l'idée d'une consultation pharmaceutique consacrée à l'éducation thérapeutique a été émise. Ainsi, une étude prospective randomisée en simple aveugle évaluant l'impact de l'intervention d'un pharmacien sur la compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient a été mise en place.

2. Matériel et méthode

2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de montrer que l'intervention d'un pharmacien dans la démarche éducative auprès d'un nouveau greffé rénal peut améliorer la compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer le risque potentiel d'inobservance
- Evaluer le risque potentiel d'interactions médicamenteuses involontaires
- Evaluer la satisfaction du patient par rapport à cette démarche
- Comparer la fonction rénale entre les deux groupes
- Comparer les taux d'anticalcineurines entre les deux groupes

2.2 Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal est :

- Evaluer la compréhension du traitement par la remise d'un questionnaire avant et après l'intervention du pharmacien lors de la première consultation.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Evaluer des risques potentiels d'inobservance et d'interactions médicamenteuses involontaires par le même questionnaire remis à M3
- Calculer la clairance de Cockcroft le jour de la sortie (Js), à M1, M2 et M3 et évaluer la variabilité entre Js et M3
- Doser la concentration résiduelle des anticalcineurines le jour de la sortie (Js), à M1, M2, M3 et évaluer la variabilité entre Js et M3

2.3 Sélection des patients

2.3.1 *Critères d'inclusion*

Tout nouveau patient recevant une première transplantation rénale (avec donneur cadavérique ou donneur vivant) depuis le 01/05/05 au CHU de Caen a été inclus après signature d'un consentement éclairé.

2.3.2 *Critères d'exclusion*

Tous les patients recevant une deuxième transplantation rénale ou une transplantation multiorgane ainsi que tous les patients ne parlant pas ou ne comprenant pas le Français ont été exclus.

2.4 Plan expérimental

Pendant son hospitalisation post-transplantation dans le service de néphrologie, tout patient répondant aux critères d'inclusion s'est vu proposer de participer à l'étude (Figure 3). Le patient a été inclus après remise de la note d'information et signature du consentement éclairé (Annexe 2). L'inclusion des patients a été réalisée pendant l'hospitalisation mais après sortie d'isolement (concerne les premiers jours post-greffe). Pour chaque patient inclus, les externes en pharmacie en poste dans le service ont recueilli les données démographiques, les données concernant le niveau d'étude, le mode de vie et la transplantation. Ils ont également dressé l'historique médicamenteux du patient et interrogé ce dernier sur son comportement avec les traitements pris avant la greffe ; ils ont notamment posé la question suivante : «avant la greffe, vous est-il arrivé d'oublier de prendre un médicament prescrit au long cours? et si oui, est-ce arrivé fréquemment (≥ 1 fois/semaine), occasionnellement ou exceptionnellement (<1 fois/mois) ? ». Ces données ont été retranscrites sur une fiche de recueil anonymisée (Annexe 3).

Après inclusion, les patients ont été randomisés en deux groupes (randomisation par bloc de 4), le groupe A recevant l'intervention pharmaceutique et le groupe B, ne recevant pas cette intervention. Pendant l'hospitalisation du patient, les médecins n'ont pas été informés du groupe dans lequel les patients étaient randomisés afin qu'ils donnent les mêmes informations aux deux groupes.

L'intervention pharmaceutique est réalisée à l'issue de la 1^{ère} consultation médicale qui a lieu quelques jours après la sortie d'hospitalisation du patient.

La compréhension des patients a été évaluée le jour de la sortie d'hospitalisation, à la 2^{ème} consultation médicale (juste après l'intervention, pour le groupe A) et 3 mois après la transplantation (à distance de l'intervention) par la remise de questionnaires (Q1, Q2 et Q3).

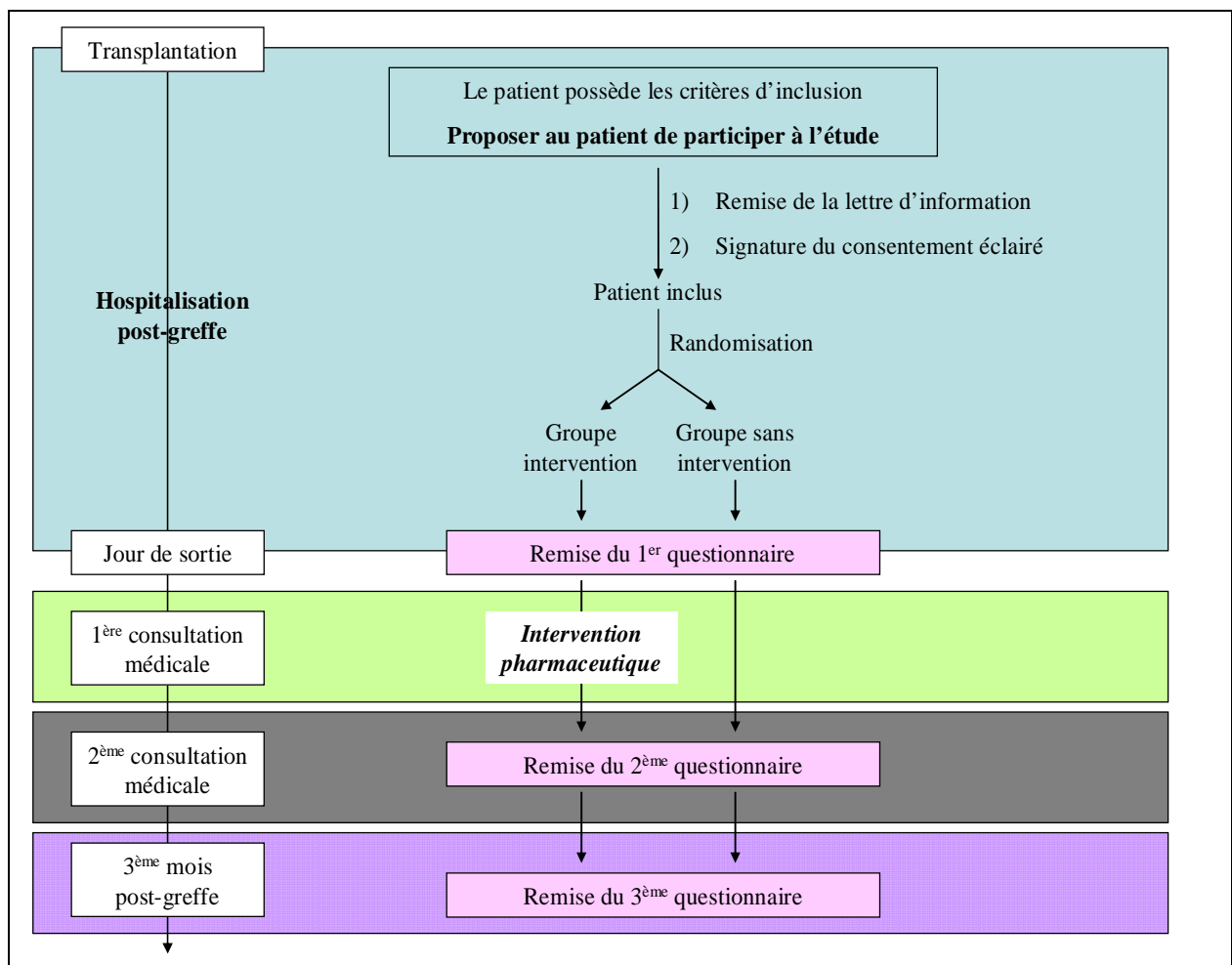


Figure 3: Plan expérimental de l'étude

2.5 Les questionnaires

2.5.1 *Contenu des questionnaires*

Les 3 questionnaires sont similaires. Par rapport à Q2 et Q3, Q1 évalue la satisfaction du patient par rapport à l'information faite par le médecin sur les traitements pendant l'hospitalisation post-greffe. Q2, évalue en plus la satisfaction des patients par rapport à l'intervention pharmaceutique (pour le groupe intervention).

Tous les questionnaires évaluent :

- la capacité du patient à citer son traitement immunosuppresseur
- ses connaissances sur la prophylaxie anti-infectieuse
- sa compréhension de l'évolution du traitement immunosuppresseur (traitement à vie, arrêt progressif des corticoïdes)
- son adhésion au fait que l'observance est importante
- sa compréhension du schéma posologique et des modalités de prise
- sa connaissance des effets indésirables
- ses réactions face à une potentielle interaction médicamenteuse
- ses connaissances sur le dosage des immunosuppresseurs et sa compréhension de l'intérêt d'un tel dosage

Au total, les questionnaires comportent 13 questions.

2.5.2 *Test des questionnaires*

Les questions posées sont courtes et utilisent des termes simples afin de faciliter la compréhension du patient ; il s'agit de questions fermées ou de questions à réponses ouvertes et courtes (QROC). Cependant avant de débiter l'étude, une évaluation de la compréhension du questionnaire a été réalisée sur un échantillon de 14 patients (non inclus). Le test a permis

d'une part de montrer que les questions ont bien été comprises par les patients et d'autre part, de déterminer le temps moyen qu'il fallait au patient pour remplir ce questionnaire (environ 10 minutes).

2.5.3 *Cotation des réponses et instauration d'un score*

Pour chaque réponse correcte, 1 ou 0,5 point a été alloué. La somme des points obtenus a permis de dresser un score ; le score maximal est de 12,5 points et correspond à une réponse correcte à l'ensemble des questions.

2.6 Déroulement et contenu de l'intervention pharmaceutique

L'intervention pharmaceutique est réalisée par un interne en pharmacie sous forme d'un entretien individuel avec le patient.

Avant l'entretien, l'interne prend connaissance des données recueillies par les externes en pharmacie et identifie les patients à risque d'inobservance ou de mauvaise compréhension (âge, niveau socio-économique, fragilité psychologique...). Puis, il examine les réponses au 1^{er} questionnaire, rempli le jour de la sortie, afin de déterminer les points qui sont à approfondir lors de l'entretien.

Avant de débiter l'intervention à proprement dite, l'intervenant détermine le ressenti du patient par rapport à sa greffe en lui posant des questions simples (quels sont ses projets?, quelles modifications de son mode de vie attend-il?) et instaure un climat de confiance. Puis, les problématiques liées au traitement sont détaillées. L'interne doit s'assurer que le patient comprend et intègre toutes les notions abordées pendant l'entretien en lui faisant reformuler certaines idées par exemple. Le questionnaire sert de support pendant tout le temps de l'entretien.

A l'issue de l'entretien le patient doit avoir acquis ou consolidés les compétences qui lui permettent de gérer au quotidien son traitement (Figure 4).

- | |
|--|
| <p style="text-align: center;">Compétences que le patient doit avoir acquis ou consolidés à l'issue de l'entretien avec l'interne en pharmacie</p> <ul style="list-style-type: none">- savoir citer ses médicaments immunosuppresseurs- connaître les conséquences de l'immunosuppression et les mesures associées<ul style="list-style-type: none">- avoir la notion de risque infectieux accru et connaître les mesures préventives<ul style="list-style-type: none">▪ prophylaxie médicamenteuse▪ surveillance de la température▪ protection contre la poussière- avoir la notion de risque de cancer accru notamment cutané<ul style="list-style-type: none">▪ éviction des facteurs de risque (tabac)▪ protection contre le soleil- comprendre l'enjeu de l'observance<ul style="list-style-type: none">- savoir que l'inobservance conduit à une réaction de rejet et à une perte du greffon- connaître les modalités de prise des immunosuppresseurs<ul style="list-style-type: none">- connaître les horaires de prise- connaître les contraintes alimentaires- connaître la conduite à tenir en cas d'oubli de prise- connaître les principaux effets indésirables et la conduite à tenir en cas de survenue de l'un d'eux- avoir la notion d'interaction médicamenteuse<ul style="list-style-type: none">- identifier les situations à risque d'interaction médicamenteuse (automédication par exemple)- adopter la bonne conduite devant un risque interaction médicamenteuse- avoir des notions simples sur le dosage de certains immunosuppresseurs<ul style="list-style-type: none">- connaître l'immunosuppresseur dosé- comprendre l'intérêt du dosage- connaître le moment du dosage par rapport à la prise des immunosuppresseurs |
|--|

Figure 4: Compétences que le patient doit acquérir ou consolider pendant l'entretien pharmaceutique

2.7 Calcul du nombre de sujets nécessaires

On considère comme satisfaisant un score de compréhension supérieur ou égal à 9 ; on veut montrer que l'intervention permet d'augmenter la proportion de patients ayant un score ≥ 9 ; on attend après l'intervention que 90% des patients ayant reçu l'intervention ont un score ≥ 9 contre 50% dans le groupe sans intervention. Ainsi, 17 patients sont nécessaires dans chaque groupe à un risque $\alpha = 0,05$ et une puissance $1 - \beta = 0,8$.

2.8 Traitements des données et analyse des résultats

Toutes les données ont été retranscrites dans un fichier Excel ; les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview®.

Les données qualitatives ont été exprimées en fréquence et ont été comparées à l'aide du test du Chi 2 ; les données quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type et ont été comparées à l'aide du test de Student.

2.9 Aspects administratifs

Cette étude a été réalisée entre le 01/04/2005 et le 01/02/2008 ; le promoteur est le CHU de Caen.

Il s'agit d'une étude interventionnelle c'est-à-dire qui évalue une intervention (le plus souvent il s'agit d'un traitement, d'une stratégie thérapeutique) qui diffère des pratiques habituelles. De ce fait, l'étude a dû être approuvée par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) (devenu le comité de Protection des Personnes, CPP).

Par ailleurs, dans cette étude différentes données nominatives sont exploitées ce qui impose l'obtention d'une autorisation auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) selon la loi n°94-548 du 1er juillet 1994.

Ainsi, l'étude a obtenu l'accord du CCPPRB de Basse-Normandie le 05 mars 2005 et a été approuvé par la CNIL.

3. Résultats

53 patients ont signé le consentement éclairé mais sur ces 53 patients, 6 (11%) n'ont répondu à aucun questionnaire et ont été exclus. Ainsi 47 patients ont été inclus ; 22 patients (47%) ont eu une intervention pharmaceutique.

Concernant les données démographiques, sur le mode de vie ou sur l'observance prégreffe, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (Tableau 3, Tableau 4). Il en est de même pour les données relatives à la dialyse et à la transplantation (Tableau 5).

	Ensemble de la population (%)	Intervention (%)	Pas d'intervention (%)	P
Age (ans)	51,1 +/-12,8 [19,7-76,2]	52,0 +/- 11,08	50,3 +/- 14,36	0,641
Sexe :				0,169
Homme	25 (53,2)	11 (50,0)	14 (56,0)	
Femme	22 (46,8)	11 (50,0)	11 (44,0)	
Situation matrimoniale :				0,328
Marié(e)	26 (55,3)	13 (59,1)	13 (56,5)	
Concubinage	8 (17,0)	5 (22,7)	3 (13,0)	
Célibat	7 (14,9)	3 (13,6)	4 (17,4)	
Veuvage	3 (6,4)	0 (0)	3 (13,0)	
Divorcé (e)	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0)	
Sans réponse	2 (4,3)			
Vit seul				0,155
Non	38 (80,9)	20 (90,9)	18 (75,0)	
Oui	8 (17,0)	2 (9,1)	6 (25,0)	
Pas de réponse	1 (2,1)			
Niveau d'étude				0,793 0,817 (Bac vs pas Bac)
Aucun diplôme	1 (2,1)	0 (0)	1 (4,8)	
BEP/CAP	15 (31,9)	8 (36,4)	7 (33,3)	
Brevet	14 (29,8)	7 (31,8)	7 (33,3)	
Bac	5 (10,6)	3 (13,6)	2 (9,5)	
Bac+2	7 (14,9)	4 (18,2)	3 (14,3)	
>Bac+2	1 (2,1)	0 (0)	1 (4,8)	
Pas de réponse	4 (8,5)			
Cat. socio-prof				
Employé	18 (38,3)			
Retraité	8 (17,0)			
Artisan	6 (12,8)			
Ouvrier	5 (10,6)			
Agriculteur	3 (6,4)			
Cadres	3 (6,4)			
Etudiant	1 (2,1)			
Inactif	1 (2,1)			
Autre	1 (2,1)			
Pas de réponse	1 (2,1)			

Tableau 3: Données démographiques, comparaison entre les 2 groupes

	Ensemble de la population (%)	Groupe Intervention (%)	Grupe sans intervention (%)	P
Tabagisme				
Fumeur	3 (6,4)	0 (0)	3 (12)	0,233 (0,862 si sevré = fumeur)
Sevré	19 (40,4)	10 (45,5)	9 (36)	
Non-Fumeur	25 (53,2%)	12 (54,5)	13 (62)	
Prise de psychotropes avant la greffe :				
0				0,716 (0,950 si 0 vs au moins 1)
1 (Hypnotique ou Anxiolytique)	28 (59,6%)	13 (59,1)	15 (60)	
15 (31,9%)	7 (31,9)	8 (32)		
2 (Hypnotique Anxiolytique) et	3 (6,4%)	1 (4,5)	2 (8)	
2 (Neuroleptique et Hypnotique)	1 (2,1%)	1 (4,5)	0 (0)	
		9 (40,9)	10 (40,0)	
Observance prégreffe :				
Jamais d'oubli				0,689 (0,830 si oubli vs pas d'oubli)
Exceptionnel	33 (71%)	17 (77,3)	16 (80)	
Occasionnel	5 (11%)	2 (9,1)	3 (15)	
Fréquent	3 (7%)	2 (9,1)	1 (5)	
Pas de réponse	1 (2%)	1 (4,5)	0 (0)	
	4 (9%)	5 (22,7)	4 (20,0)	

Tableau 4: Mode de vie des patients

	Ens population (%)	Intervention (n=22)	Pas d'intervention (n=25)	P
Durée d'attente avant transplantation (mois)	19,6	11,2	27,0	0,04
Dialyse :				0,172
Transplantation préemptive	6 (12,8)	4 (18,2)	2 (8,0)	
Dialyse péritonéale	12 (25,5)	3 (13,6)	9 (36,0)	
Hémodialyse	29 (61,7)	15 (68,2)	14 (56,0)	
temps passé en dialyse (ans)	2,5 +/- 2,4 [0,2 - 12,2]	1,9 +/- 1,9	3,0 +/- 2,7	0,154
Donneur :				0,629
Vivant	3 (63,8)	1 (4,5)	2 (8,0)	
Cadavérique	44 (93,6)	21 (95,5)	23 (92,0)	
Traitement immunosuppresseur :				0,375
Corticoïde + Neoral + Cellcept	32 (68,1)	16 (72,7)	16 (64,0)	
Corticoïde + Prograf + Cellcept	14 (29,8)	5 (22,7)	9 (36,0)	
Corticoïde + Prograf+ Myfortic	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0)	
Durée d'hospitalisation (jours)	11,3 +/- 3,1	11,2 +/-3,3	11,3 +/-3,1	0,955
Nombre de médicaments à la sortie d'hospit	7,7 +/- 2,0 *	7,7 +/-2,2 *	7,8 +/-1,8 *	0,934

Tableau 5: Données relatives à la dialyse prégreffe et à la transplantation

* Pas de différence entre le nombre de médicaments avant et après la greffe (p=0,109) mais les médicaments prescrits sont différents

3.1 Réponses aux questionnaires

98% (n=46), 85 % (n=40) et 70 % (n=33) des patients ont respectivement répondu à Q1, Q2 et Q3. Cependant, seuls 64% (n=30) ont répondu aux trois questionnaires (Figure 5).

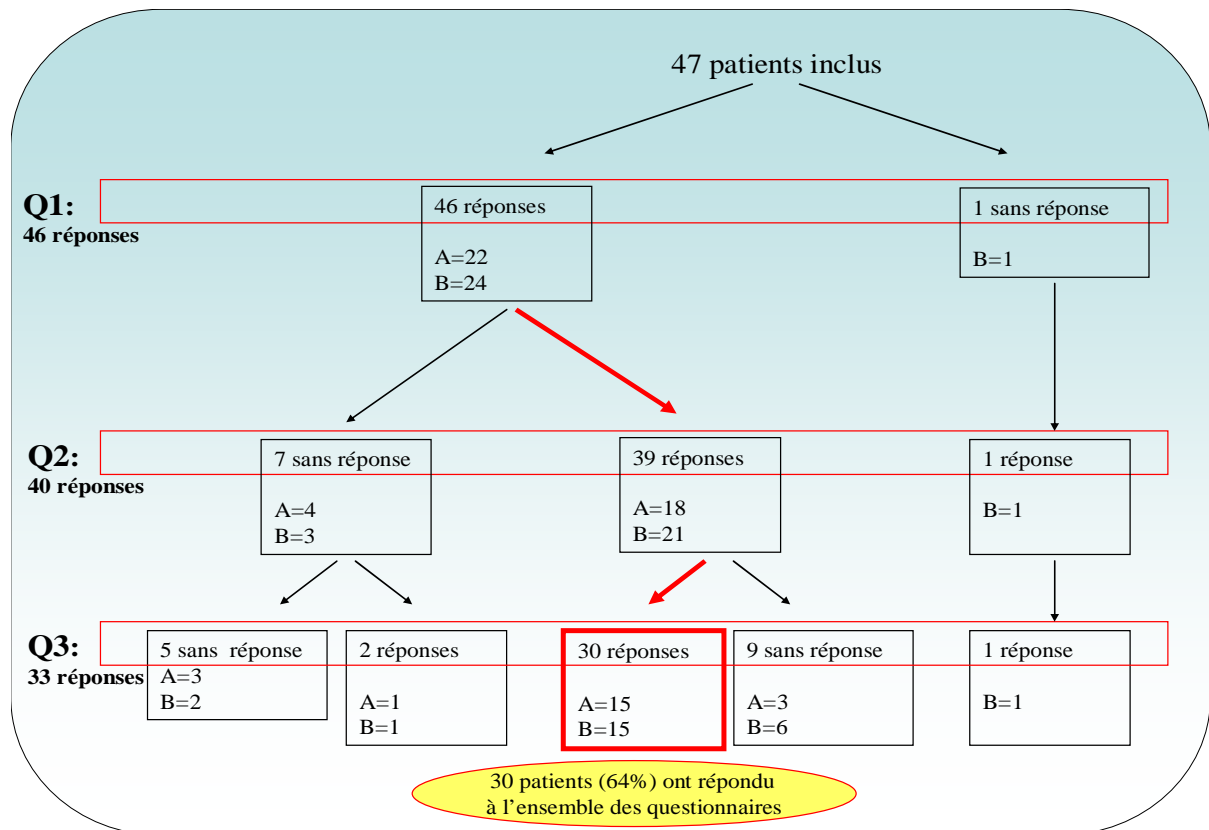


Figure 5: Taux de réponse aux questionnaires

A: groupe intervention ; B: groupe sans intervention ; Q1: 1^{er} questionnaire ; Q2 2^{ème} questionnaire ; Q3: 3^{ème} questionnaire

3.1.1 Réponses à Q1

Il n'y a aucune différence entre les réponses des deux groupes à Q1 (Tableau 6).

Le jour de leur sortie d'hospitalisation, plus de 50% des patients :

- ne savent pas citer tous leurs immunosuppresseurs
- ne connaissent pas le rôle du Bactrim®
- ne connaissent pas le moment de prise des corticoïdes
- ne connaissent pas les principaux effets indésirables
- ne connaissent ni l'immunosuppresseur dosé ni l'intérêt du dosage de l'anticalcineurine
- n'ont pas la notion d'interaction médicamenteuse.

3.1.2 Réponses à Q2

A Q2, les réponses à 5 questions diffèrent significativement entre les deux groupes (Tableau 7). En effet, les patients qui ont reçu l'intervention :

- savent plus fréquemment citer leur traitement immunosuppresseur (77,8% des patients contre 22,7% dans le groupe sans intervention, $p < 0,05$)
- connaissent davantage le rôle du Bactrim® (94,4% contre 54,5%, $p < 0,05$)
- connaissent davantage les principaux effets indésirables (72,2% contre 31,8%, $p < 0,05$)
- savent citer plus fréquemment l'immunosuppresseur dosé (100% contre 45,5%, $p < 0,05$)
- ont plus fréquemment compris l'intérêt du dosage (27,8% contre 0%, $p < 0,05$)

Evolution des réponses entre Q1 et Q2 (Tableau 8)

Dans les 2 groupes, il y a significativement plus de patients qui connaissent le rôle du Bactrim® par rapport à Q1.

Dans le groupe intervention uniquement, on observe une augmentation significative du nombre de patients :

- sachant citer son traitement immunosuppresseur
- connaissant les principaux effets indésirables
- connaissant l'immunosuppresseur dosé et l'intérêt du dosage

Dans le groupe sans intervention uniquement, les horaires de prise des corticoïdes sont mieux connues.

3.1.3 Réponses à Q3

A Q3, seules les réponses à une question diffèrent entre les deux groupes (Tableau 9). En effet, il y a un plus grand nombre de patients du groupe intervention qui sait citer l'immunosuppresseur qui est dosé. Toutefois, bien que la différence ne soit pas significative, dans le groupe intervention, il semble que les patients connaissent mieux le moment de prise des corticoïdes ($p=0,077$), les principaux effets indésirables ($p=0,055$) et l'intérêt du dosage ($p=0,061$).

3 mois après la transplantation, plus de 50% des patients (quel que soit le groupe de randomisation) n'ont pas la notion d'interaction médicamenteuse et ne connaissent pas l'intérêt du dosage.

Entre Q2 et Q3, les réponses n'ont pas évolué pour la plupart des questions (Tableau 10).

Questions (score)	Réponse ensemble des patients n=46 (%)	Réponse Groupe intervention n=22 (%)	Réponse, Groupe sans intervention n=24 (%)	p
Le patient sait-il citer tous ces IS ? OUI (1) NON (0) Oubli cortancyl (0)	15 (32,6) 13 (28,3) 18 (39,1)	9 (40,9) 6 (27,3) 7 (31,8)	6 (25,0) 7 (29,2) 11 (45,8)	0,477 (0,250 si oubli=non)
Le patient sait-il à quoi sert le Bactrim® ? Oui (1) Non (0)	16 (34,8) 30 (65,2)	10 (45,5) 12 (54,5)	6 (25,0) 18 (75,0)	0,146
Le patient pense-t-il un jour pouvoir arrêter le MMF ou l'anticalcineurine ? Oui (0) Non (1)	8 (17,4) 38 (82,6)	4 (18,2) 18 (81,8)	4 (16,7) 20 (83,3)	0,892
Le patient pense à tort ne jamais pouvoir arrêter les corticoïdes ? Oui (0) Non (0,5)	19 (42,2) 26 (57,8)	8 (38,1) 13 (61,9)	11 (45,8) 13 (54,2)	0,600
Le patient sait que tout oubli de prise est important OUI (1) NON (0)	46 (100) 0 (0)	22 (100) 0 (0)	24 (100) 0 (0)	NR
Le patient connaît le moment de prise du MMF et des anticalcineurines Oui (1) Non (0)	44 (95,7) 2 (4,3)	22 (100) 0 (0)	22 (91,7) 2 (8,3)	0,166
Le patient connaît le moment de prise du Cortancyl® (le matin) Oui (1) Non (0)	20 (43,5) 26 (56,5)	10 (47,6) 11 (52,4)	9 (37,5) 15 (62,5)	0,493
Le patient sait que le jus de pamplemousse est contre-indiqué Oui (1) Non (0)	45 (97,8) 1 (2,2)	22 (100) 0 (0)	23 (95,8) 1 (4,2)	0,333
Le patient connaît les principaux effets indésirables Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	15 (32,6) 14 (30,4) 17 (37,0)	8 (36,4) 6 (27,2) 8 (36,4)	7 (29,2) 8 (33,3) 9 (37,5)	0,850 (0,539 si pour certains=non)
Le patient a la notion d'interaction médicamenteuse Oui (1) Non (0)	17 (37,0) 29 (63,0)	9 (40,9) 13 (59,1)	8 (33,3) 16 (66,7)	0,595
Le patient sait quel IS est dosé Oui (1) Non (0)	21 (45,7) 25 (54,3)	11 (50) 11 (50)	10 (41,7) 14 (58,3)	0,571
Le patient connaît l'intérêt du dosage (toxicité/efficacité) Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	1 (2,2) 5 (10,9) 40 (86,9)	1 (4,5) 2 (9,1) 19 (86,3)	0 (0) 3 (12,5) 21 (87,5)	0,545 (0,291 si partiellement = non)
Le patient connaît le moment de prise par rapport au dosage Oui (1) Non (0)	36 (78,3) 10 (21,7)	16 (72,7) 6 (27,3)	20 (83,3) 4 (16,7)	0,384

Tableau 6: Réponses au questionnaire Q1

Questions (score)	Réponse patients % (n=40)	ens Réponse intervention % (n=18)	Réponse pas d'intervention % (n=22)	P
Le patient sait-il citer tous ces IS ? OUI (1) NON (0) Oubli Cortancyl (0)	19 (47,5) 1 (2,5) 20 (50,0)	14 (77,8) 0 (0) 4 (22,2)	5 (22,7) 1 (4,6) 16 (72,7)	0.002 (0.0005 si oubli cortancyl= non)
Le patient sait-il à quoi sert le Bactrim® ? Oui (1) Non (0)	29 (72,5) 11 (27,5)	17 (94,4) 1 (5,6)	12 (54,5) 10 (45,5)	0.005 (F=0,011)
Le patient pense-t-il un jour pouvoir arrêter le MMF ou l'anticalcineurine ? Oui (0) Non (1)	6 (15,0) 34 (85,0)	2 (11,1) 16 (88,9)	4 (18,2) 18 (81,8)	0.533 (F=0,673)
Le patient pense à tort ne jamais pouvoir arrêter les corticoïdes ? Oui (0) Non (0,5)	4 (10,3) 35 (89,8)	2 (11,8) 15 (88,2)	2 (9,1) 20 (90,9)	0.785 (F>0,999)
Le patient sait que tout oubli de prise est important OUI (1) NON (0)	40 (100) 0 (0)	18 (100) 0 (0)	22 (100) 0 (0)	NA
Le patient connaît le moment de prise du MMF et des anticalcineurines Oui (1) Non (0)	36 (90) 4 (10)	16 (88,9) 2 (11,1)	21 (95,5) 1 (4,5)	0,433 (F=0,579)
Le patient connaît le moment de prise du cortancyl (le matin) Oui (1) Non (0)	26 (66,7) 13 (33,3)	9 (52,9) 8 (47,1)	16 (77,3) 6 (22,7)	0,202
Le patient sait que le jus de pamplemousse est contre-indiqué Oui (1) Non (0)	40 (100) 0 (0)	18 (100) 0 (0)	22 (100) 0 (0)	NA
Le patient connaît les principaux effets indésirables Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	20 (50) 11 (27,5) 9 (22,5)	13 (72,2) 4 (22,2) 1 (5,6)	7 (31,8) 7 (31,8) 8 (36,4)	0,021 (0.011 si partielleme nt = non)
Le patient a la notion d'interaction médicamenteuse Oui (1) Non (0)	22 (55) 18 (45)	10 (55,6) 8 (44,4)	10 (45,5) 12 (54,5)	0,525
Le patient sait quel IS est dosé Oui (1) Non (0)	25 (70) 12 (30)	18 (100) 0 (0)	10 (45,5) 12 (54,5)	0.0002 (F=0,0001)
Le patient connaît l'intérêt du dosage (toxicité/efficacité) Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	5 (12,5) 14 (35) 21 (52,5)	5 (27,8) 7 (38,9) 6 (33,3)	0 (0) 7 (31,8) 15 (68,2)	0.014 (0.028 si oui = partielleme nt)
Le patient connaît le moment de prise par rapport au dosage Oui (1) Non (0)	36 (90) 4 (10)	17 (94,4) 1 (5,6)	19 (6,4) 3 (13,6)	0.397 (F=0,613)

Tableau 7: Réponses au questionnaire Q2

Questions (score)	Intervention			Pas d'intervention		
	Q1	Q2	P	Q1	Q2	p
Le patient sait-il citer tous ces IS ? OUI (1) NON (0) Oubli Cortancyl (0)	9 (40,9) 6 (27,3) 7 (31,8)	14 (77,8) 0 (0) 4 (22,2)	0,023 0,019 (si oubli=non)	6 (25,0) 7 (29,2) 11 (45,8)	5 (22,7) 1 (4,6) 16 (72,7)	0,066 0,857 (si oubli=non)
Le patient sait-il à quoi sert le Bactrim® ? Oui (1) Non (0)	10 (45,5) 12 (54,5)	17 (94,4) 1 (5,6)	0,001 (F=0,002)	6 (25,0) 18 (75,0)	12 (54,5) 10 (45,5)	0,040
Le patient pense-t-il un jour pouvoir arrêter le MMF ou l'anticalcineurine ? Oui (0) Non (1)	4 (18,2) 18 (81,8)	2 (11,1) 16 (88,9)	0,533 (F=0,623)	4 (16,7) 20 (83,3)	4 (18,2) 18 (81,8)	0,892 (F>0,999)
Le patient pense à tort ne jamais pouvoir arrêter les corticoïdes ? Oui (0) Non (0,5)	8 (38,1) 13 (61,9)	2 (11,8) 15 (88,2)	0,067 (F=0,137)	11 (45,8) 13 (54,2)	2 (9,1) 20 (90,9)	0,006 (F=0,008)
Le patient sait que tout oubli de prise est important OUI (1) NON (0)	22 (100) 0 (0)	18 (100) 0 (0)	NA	24 (100) 0 (0)	22 (100) 0 (0)	NA
Le patient connaît le moment de prise du MMF et des anticalcineurines Oui (1) Non (0)	22 (100) 0 (0)	16 (88,9) 2 (11,1)	0,109 (F=0,196)	22 (91,7) 2 (8,3)	21 (95,5) 1 (4,5)	0,603 (F>0,999)
Le patient connaît le moment de prise du cortancyl (le matin) Oui (1) Non (0)	10 (47,6) 11 (52,4)	9 (52,9) 8 (47,1)	0,744	9 (37,5) 15 (62,5)	16 (77,3) 6 (22,7)	0,017
Le patient sait que le jus de pamplemousse est contre-indiqué Oui (1) Non (0)	22 (100) 0 (0)	18 (100) 0 (0)	0,360	23 (95,8) 1 (4,2)	22 (100) 0 (0)	0,333 (F>0,999)
Le patient connaît les principaux effets indésirables Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	8 (36,4) 6 (27,2) 8 (36,4)	13 (72,2) 4 (22,2) 1 (5,6)	0,035 0,024 (si partiellem ent= non)	7 (29,2) 8 (33,3) 9 (37,5)	7 (31,8) 7 (31,8) 8 (36,4)	0,981 (0,845 si partiellem ent= non)
Le patient a la notion d'interaction médicamenteuse Oui (1) Non (0)	9 (40,9) 13 (59,1)	10 (55,6) 8 (44,4)	0,356	8 (33,3) 16 (66,7)	10 (45,5) 12 (54,5)	0,400
Le patient sait quel IS est dosé Oui (1) Non (0)	11 (50) 11 (50)	18 (100) 0 (0)	0,001 (F=0,001)	10 (41,7) 14 (58,3)	10 (45,5) 12 (54,5)	0,796
Le patient connaît l'intérêt du dosage (toxicité/efficacité) Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	1 (4,5) 2 (9,1) 19 (86,3)	5 (27,8) 7 (38,9) 6 (33,3)	0,003 0,0406 (si partiellem t = non)	0 (0) 3 (12,5) 21 (87,5)	0 (0) 7 (31,8) 15 (68,2)	0,113
Le patient connaît le moment de prise par rapport au dosage Oui (1) Non (0)	16 (72,7) 6 (27,3)	17 (94,4) 1 (5,6)	0,072 (F=0,105)	20 (83,3) 4 (16,7)	19 (6,4) 3 (13,6)	0,775 (F>0,999)

Tableau 8: Evolution des réponses entre Q1 et Q2

Questions (score)	Réponse patients n=33 (%)	Réponse intervention n=16 (%)	Réponse d'intervention n=17 (%)	P
Le patient sait-il citer tous ces IS ? OUI (1) NON (0) Oubli Cortancyl (0)	13 (39,4) 5 (15,2) 15 (45,4)	8 (50,0) 2 (12,5) 6 (37,5)	5 (29,4) 3 (17,6) 9 (52,9)	0,481 0,226 (si oubli=non)
Le patient sait-il à quoi sert le Bactrim® ? Oui (1) Non (0)	26 (78,8) 7 (21,2)	14 (87,5) 2 (12,5)	12 (70,6) 5 (29,4)	0,235 (F=0,398)
Le patient pense-t-il un jour pouvoir arrêter le MMF ou l'anticalcineurine ? Oui (0) Non (1)	2 (6,1) 31 (93,9)	1 (6,3) 15 (93,7)	1 (5,9) 16 (94,1)	0,965 (F>0,999)
Le patient pense à tort ne jamais pouvoir arrêter les corticoïdes ? Oui (0) Non (0,5)	3 (9,1) 29 (87,9)	1 (6,7) 14 (93,3)	2 (11,8) 15 (88,2)	0,622 (F>0,999)
Le patient sait que tout oubli de prise est important OUI (1) NON (0)	32 (97) 1 (3)	16 (100) 0 (0)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,325 (F>0,999)
Le patient connaît le moment de prise du MMF et des anticalcineurines Oui (1) Non (0)	31 (93,9) 2 (6,1)	15 (93,8) 1 (6,3)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,965 (F>0,999)
Le patient connaît le moment de prise du cortancyl (le matin) Oui (1) Non (0)	16 (50) 16 (50)	10 (66,7) 5 (33,3)	6 (35,3) 11 (64,7)	0,077
Le patient sait que le jus de pamplemousse est contre-indiqué Oui (1) Non (0)	32 (97,0) 1 (3,0)	16 (100) 0 (0)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,325 (F>0,999)
Le patient connaît les principaux effets indésirables Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	17 (51,5) 8 (24,2) 8 (24,2)	11 (68,8) 2 (12,5) 3 (18,7)	6 (35,3) 6 (35,3) 5 (29,4)	0,143 0,055 (si partiellement=non)
Le patient a la notion d'interaction médicamenteuse Oui (1) Non (0)	18 (54,5) 15 (45,5)	9 (37,5) 7 (62,5)	9 (47,1) 8 (52,9)	0,849
Le patient sait quel IS est dosé Oui (1) Non (0)	26 (78,8) 7 (21,2)	16 (100) 0 (0)	10 (58,8) 7 (41,2)	0,004 (F=0,007)
Le patient connaît l'intérêt du dosage (toxicité/efficacité) Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	3 (9,1) 6 (18,2) 24 (72,7)	3 (25) 2 (18,8) 11 (56,3)	0 (0) 4 (23,5) 13 (76,5)	0,149 0,061 (si partiellement = non)
Le patient connaît le moment de prise par rapport au dosage Oui (1) Non (0)	32 (97,0) 1 (3,0)	16 (100) 0 (0)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,325 (F>0,999)

Tableau 9: Réponses au questionnaire Q3

Questions (score)	Intervention			Pas d'intervention		
	Q2	Q3	p	Q2	Q3	p
Le patient sait-il citer tous ces IS ? OUI (1) NON (0) Oubli Cortancyl (0)	14 (77,8) 0 (0) 4 (22,2)	8 (50,0) 2 (12,5) 6 (37,5)	0,004 0,091 (si oubli=non)	5 (22,7) 1 (4,6) 16 (72,7)	5 (29,4) 3 (17,6) 9 (52,9)	0,308 0,635 (si oubli=non)
Le patient sait-il à quoi sert le Bactrim® ? Oui (1) Non (0)	17 (94,4) 1 (5,6)	14 (87,5) 2 (12,5)	0,436 F=0,591	12 (54,5) 10 (45,5)	12 (70,6) 5 (29,4)	0,307 F=0,343
Le patient pense-t-il un jour pouvoir arrêter le MMF ou l'anticalcineurine ? Oui (0) Non (1)	2 (11,1) 16 (88,9)	1 (6,3) 15 (93,7)	0,618 F>0,999	4 (18,2) 18 (81,8)	1 (5,9) 16 (94,1)	0,785 F>0,999
Le patient pense à tort ne jamais pouvoir arrêter les corticoïdes ? Oui (0) Non (0,5)	2 (11,8) 15 (88,2)	1 (6,7) 14 (93,3)	0,622 F>0,999	2 (9,1) 20 (90,9)	2 (11,8) 15 (88,2)	0,255 F=0,363
Le patient sait que tout oubli de prise est important OUI (1) NON (0)	18 (100) 0 (0)	16 (100) 0 (0)	N.A	22 (100) 0 (0)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,249 F=0,436
Le patient connaît le moment de prise du MMF et des anticalcineurines Oui (1) Non (0)	16 (88,9) 2 (11,1)	15 (93,8) 1 (6,3)	0,618 F>0,999	21 (95,5) 1 (4,5)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,851 F>0,999
Le patient connaît le moment de prise du cortancyl (le matin) Oui (1) Non (0)	9 (52,9) 8 (47,1)	10 (66,7) 5 (33,3)	0,430	16 (77,3) 6 (22,7)	6 (35,3) 11 (64,7)	0,019
Le patient sait que le jus de pamplemousse est contre-indiqué Oui (1) Non (0)	18 (100) 0 (0)	16 (100) 0 (0)	N.A	22 (100) 0 (0)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,249 F=0,436
Le patient connaît les principaux effets indésirables Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	13 (72,2) 4 (22,2) 1 (5,6)	11 (68,8) 2 (12,5) 3 (18,7)	0,423 0,824 (si partiellem ent=non)	7 (31,8) 7 (31,8) 8 (36,4)	6 (35,3) 6 (35,3) 5 (29,4)	0,901 0,819 (si partiellem ent=non)
Le patient a la notion d'interaction médicamenteuse Oui (1) Non (0)	10 (55,6) 8 (44,4)	9 (37,5) 7 (62,5)	0,968	10 (45,5) 12 (54,5)	9 (47,1) 8 (52,9)	0,643
Le patient sait quel IS est dosé Oui (1) Non (0)	18 (100) 0 (0)	16 (100) 0 (0)	N.A	10 (45,5) 12 (54,5)	10 (58,8) 7 (41,2)	0,408
Le patient connaît l'intérêt du dosage (toxicité/efficacité) Oui (1) Partiellement (0,5) Non (0)	5 (27,8) 7 (38,9) 6 (33,3)	3 (25) 2 (18,8) 11 (56,3)	0,098 0,536 (partielle ment=non)	0 (0) 7 (31,8) 15 (68,2)	0 (0) 4 (23,5) 13 (76,5)	0,568
Le patient connaît le moment de prise par rapport au dosage Oui (1) Non (0)	17 (94,4) 1 (5,6)	16 (100) 0 (0)	0,339 F>0,999	19 (6,4) 3 (13,6)	16 (94,1) 1 (5,9)	0,429 F=0,618

Tableau 10 : Evolution des réponses entre Q2 et Q3

3.2 Scoring des questionnaires

3.2.1 *Score du Q1*

Le score moyen pour l'ensemble des patients est de 7,3 points +/- 2,2. A Q1, le score moyen ne diffère pas entre les 2 groupes (7,8 +/- 2,2 points dans le groupe intervention contre 6,9 +/- 2,2 points dans le groupe sans intervention, $p=0,219$). 22% des patients ont un score supérieur ou égal à 9 ce qui correspond à une réponse correcte à 9 questions sur 13 et 26% des patients ont un score inférieur à 6 (Figure 6).

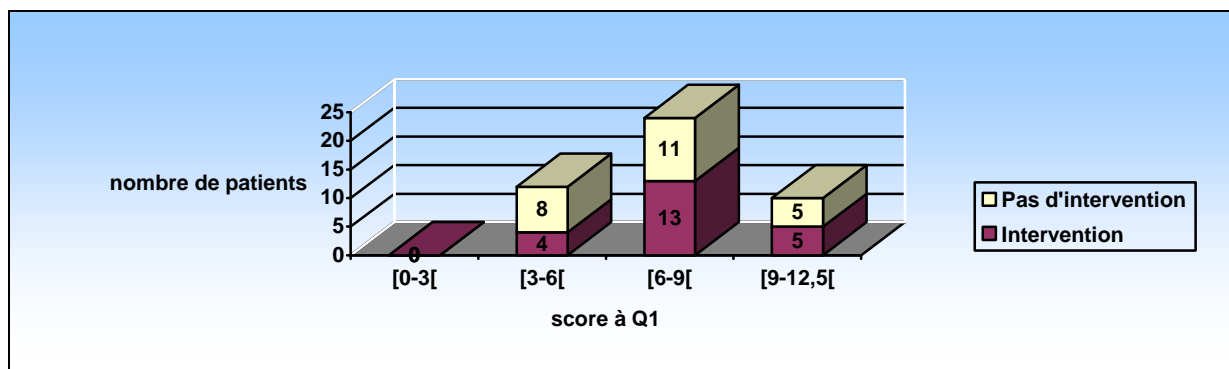


Figure 6: Répartition des patients en fonction du score à Q1

Le score du questionnaire est plus élevé chez les patients qui ont moins de 65 ans, qui ne prennent pas de psychotropes avant la greffe et dont le greffon est issu d'un donneur cadavérique. Bien que la différence ne soit pas significative, les patients qui vivent seuls semblent avoir un score inférieur (Tableau 11).

	Score	P
Age : ≥ 65ans vs <65ans	5,2 vs 7,7	0,009
Sexe : H vs F	7,1 vs 7,5	0,527
Niveau d'étude : Bac vs pas Bac	7,7 vs 6,9	0,271
Vit seul Non vs Oui	7,5 vs 6,0	0,073
Tabagisme (Fumeur ou Sevré) vs Non-Fumeur	7,2 vs 7,4	0,809
Prise de psychotropes avant la greffe : 0 vs prise de psychotropes (1 ou 2)	8,0 vs 6,3	0,009
Observance prégreffe : Pas d'oubli vs oubli	7,4 vs 6,8	0,432
Dialyse : Dialyse vs transplantation préemptive DP vs HD	7,1 vs 8,7 7,1 vs 7,1	0,114 0,937
temps passé en dialyse (ans) <2ans vs ≥2ans	7,3 vs 7,2	0,938
Donneur : Vivant vs cadavérique	4,5 vs 7,5	0,030
Durée d'hospitalisation (jours) > 11j vs ≤11j	7,2 vs 7,4	0,751
Nombre de médicaments à la sortie d'hospit > 7 vs ≤ 7	7,0 vs 7,9	0,161

Tableau 11: Facteurs pouvant influencer le score de Q1

3.2.2 Score du Q2

A Q2, l'ensemble des patients a un score moyen de 9,1 +/- 1,9 points. Cependant, le score diffère entre les 2 groupes. Le score moyen est plus élevé dans le groupe intervention (10,3 +/- 1,3) que dans le groupe sans intervention (8,2 +/-1,8) (p=0,0001). 88,9% (n=16) des patients du groupe intervention ont un score supérieur ou égal à 9 contre 45,5% (n=10) des patients dans le groupe sans intervention (p=0,004) (Figure 7).

Par rapport à Q1, les scores moyens à Q2 sont significativement plus élevés dans le groupe intervention (p<0,0001) et dans le groupe sans intervention (p=0,008). Les patients du groupe intervention ont progressé en moyenne de 2,11 +/-1,37 points contre 1,33 +/-2,06 dans

le groupe sans intervention ; la différence (score Q2- score Q1) n'est pas significative entre les 2 groupes (p=0,181).

Dans le groupe sans intervention le score de 4 patients a régressé contre 0 dans le groupe intervention (Figure 8).

Chez les patients qui ont un score ≥ 6 à Q1 (n=34), la différence (score Q2- score Q1) est significative entre les 2 groupes (+ 2,00 points dans le groups intervention contre +0,46 point dans le groupe sans intervention, p=0,013). Concernant les patients qui ont un score inférieur à 6 à Q1 (n=12), 9 ont répondu à Q2 (7 sans intervention et 2 avec intervention). Tous ont eu un score plus élevé à Q2 avec un score moyen de 7,9 points +/- 1,2 et un gain moyen de +3,1 points [+1 à +4,5].

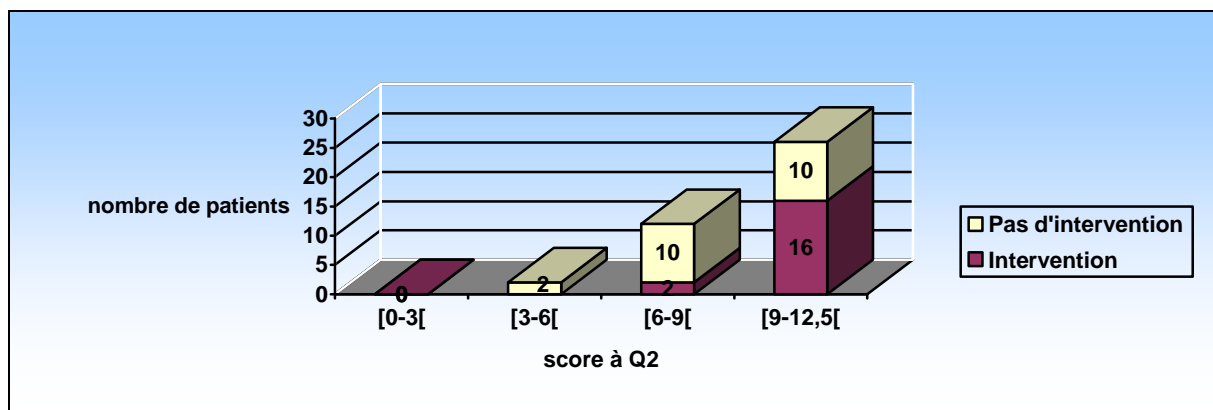


Figure 7: Répartition des patients en fonction du score à Q2

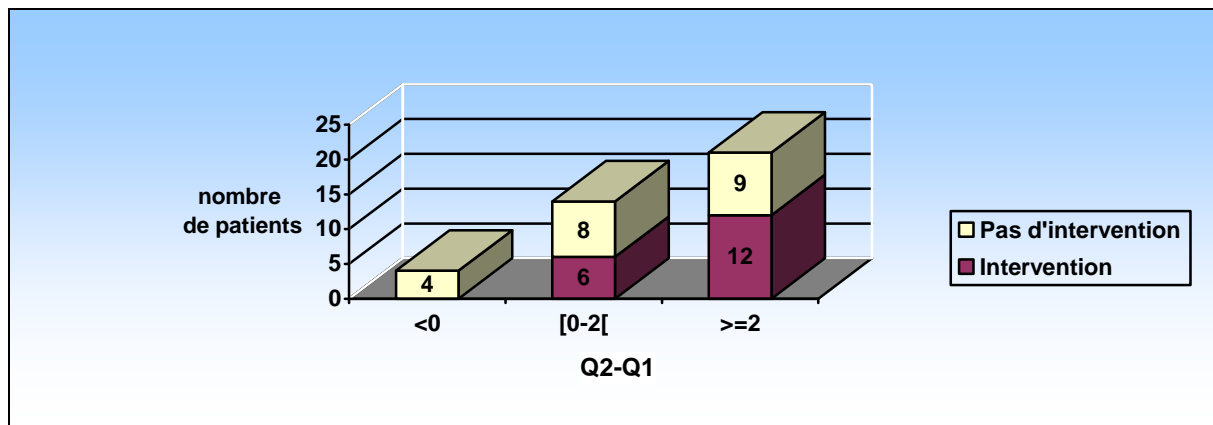


Figure 8: Répartition des patients en fonction de la différence de score entre Q2 et Q1

3.2.3 Score à Q3

A Q3, l'ensemble des patients a un score moyen de 9,1 +/- 2,0 points. Cependant, le score diffère entre les 2 groupes. Le score moyen est plus élevé dans le groupe intervention (10,1 +/- 1,6) que dans le groupe sans intervention (8,3 +/-1,9) ($p=0,008$). 68,8% ($n=11$) des patients du groupe intervention ont un score supérieur ou égal à 9 contre 35,3% ($n=6$) des patients dans le groupe sans intervention ($p=0,001$) (Figure 9).

Concernant l'évolution du score entre Q2 et Q3, les scores moyens ne sont pas significativement différents entre Q2 et Q3, et ceci pour les deux groupes. En moyenne, les patients du groupe intervention ont progressé de 0,03 +/-0,95 points et les patients du groupe sans intervention ont régressé de -0,22 +/-2,02 ($p=0,663$). On constate également que 46,6% des patients du groupe intervention et 37,5% des patients sans intervention ont eu un score inférieur à Q3 par rapport à Q2 ($p=0,605$) (Figure 10).

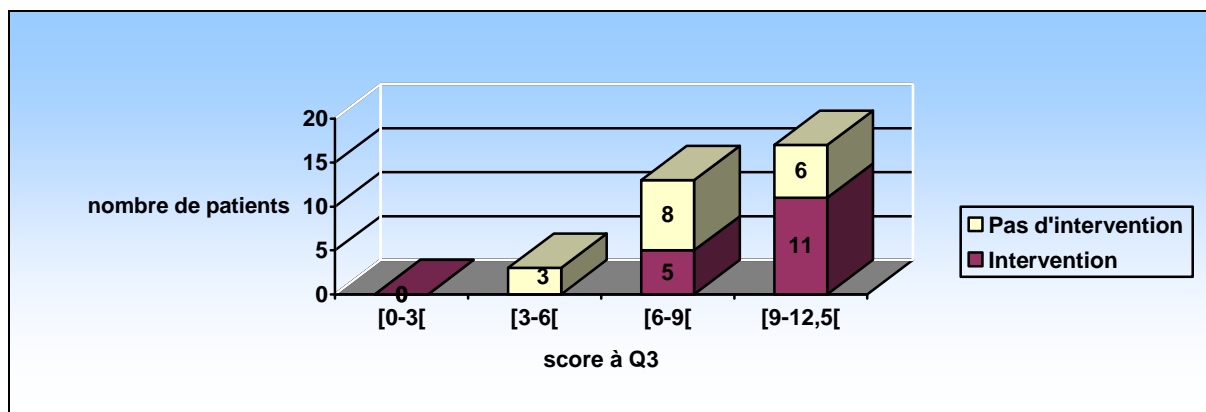


Figure 9: Répartition des patients en fonction du score à Q3

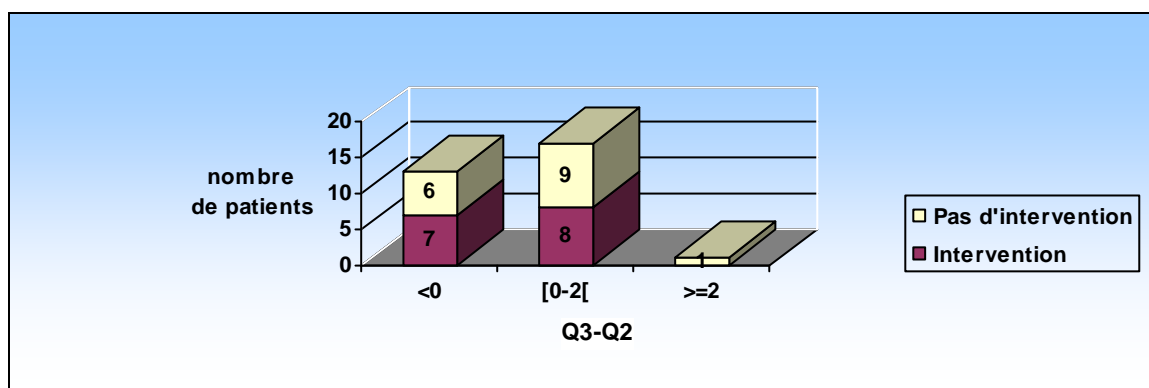


Figure 10: Répartition des patients en fonction de l'évolution du score entre Q3 et Q2

3.3 Satisfaction des patients

Le jour de leur sortie post-hospitalisation, 89% des patients estiment que les informations données par les médecins sont suffisantes.

Dans le groupe intervention 100% des patients sont satisfaits de l'intervention du pharmacien.

3.4 Impact clinique de l'intervention pharmaceutique

3.4.1 *Impact sur la fonction rénale*

Le jour de la sortie post-hospitalisation, la clairance de la créatine moyenne ne diffère pas entre les 2 groupes. De même, aucune différence n'a été observée à M1, M2 et M3 (Tableau 12).

Concernant l'évolution de la fonction rénale, dans le groupe intervention, on note une augmentation significative de la clairance de la créatinine à M1 et M3 par rapport au jour de sortie. Dans le groupe sans intervention aucune différence significative n'est observée (Tableau 13).

	intervention	Sans intervention	P
J sortie	38,8 +/- 15,3	43,9 +/- 18,9	0,348
M1	43,2 +/- 13,3	47,4 +/- 16,8	0,389
M2	42,2 +/- 14,2	48,3 +/- 14,8	0,182
M3	44,6 +/- 16,1	49,7 +/- 13,2	0,266

Tableau 12: Comparaison des clairances de la créatinine moyennes entre les deux groupes

		M1	M2	M3
J sortie	Intervention 38,8 +/- 15,3	43,2 +/- 13,3 p=0,028	42,2 +/- 14,2 p=0,131	44,6 +/- 16,1 p=0,039
	Sans intervention 43,9 +/- 18,9	47,4 +/- 16,8 p=0,238	48,3 +/- 14,8 p=0,162	49,7 +/- 13,2 p=0,319

Tableau 13: Evolution des clairances de la créatinine entre le jour de sortie et M1, M2, M3

3.4.2 Impact sur les concentrations résiduelles d'anticalcineurines

Le jour de la sortie post-hospitalisation, les taux résiduels moyens de ciclosporine ou de tacrolimus ne diffèrent pas entre les 2 groupes. De même, aucune différence n'a été observée à M1, M2 et M3 (Tableau 14)

Concernant l'évolution des taux résiduels, dans le groupe intervention, on note une diminution significative des taux de ciclosporine à M2 et M3 par rapport au jour de sortie ; cette différence n'est pas retrouvée chez les patients recevant du tacrolimus. Dans le groupe sans intervention aucune différence significative n'est observée (Tableau 15).

<i>Patients sous Néoral® (n=32)</i>			
	intervention	Sans intervention	P
J sortie	215,4 +/- 47,2	189,2 +/- 69,4	0,244
M1	205,7 +/- 46,9	209,7 +/- 106,0	0,899
M2	106,4 +/- 44,0	197,3 +/- 97,3	0,283
M3	158,8 +/- 34,6	165,0 +/- 68,7	0,776

<i>Patients sous Prograf® (n=15)</i>			
	intervention	Sans intervention	P
J sortie	9,3 +/- 4,8	9,5 +/- 3,0	0,924
M1	9,6 +/- 3,3	10,4 +/- 4,6	0,749
M2	8,5 +/- 2,3	11,2 +/- 5,2	0,354
M3	8,7 +/- 3,6	10,5 +/- 4,2	0,470

Tableau 14: Comparaison des taux moyens résiduels d'anticalcineurine entre les 2 groupes

Patients sous Neoral®

		M1	M2	M3
J sortie	Intervention 215,4 +/- 47,2	205,7 +/- 46,9 p=0,590	106,4 +/- 44,0 p= 0,002	158,8 +/- 34,6 P=0,008
	Sans intervention 189,2 +/- 69,4	209,7 +/- 106,0 p=0,404	197,3 +/- 97,3 p=0,721	165,0 +/- 68,7 p=0,182

Patients sous Prograf®

		M1	M2	M3
J sortie	Intervention 9,3 +/- 4,8	9,6 +/- 3,3 p=0,853	8,5 +/- 2,3 p= 0,718	8,7 +/- 3,6 p=0,510
	Sans intervention 9,5 +/-3,0	10,4 +/- 4,6 p=0,395	11,2 +/- 5,2 p=0,271	10,5 +/-4,2 p=0,378

Tableau 15: Evolution des taux résiduels d'anticalcineurine

4. Discussion

4.1 Impact d'une intervention pharmaceutique sur la compréhension des patients

Les réponses au questionnaire Q1 révèlent qu'à leur sortie d'hospitalisation, de nombreux patients n'ont pas acquis toutes les compétences nécessaires à la gestion de leur traitement au quotidien, confirmant le ressenti des médecins. Les horaires de prise des corticoïdes et la notion d'interaction médicamenteuse ne sont pas connus ce qui peut avoir un impact clinique. Par ailleurs, le manque de connaissance des patients sur la prophylaxie anti-infectieuse, sur les effets indésirables et sur le dosage des anticalcineurines est mis en évidence. Ces résultats montrent qu'il est nécessaire d'améliorer la compréhension et les connaissances des patients. On constate toutefois une disparité des réponses d'un patient à l'autre avec des scores de compréhension allant de 3 à 12 et plusieurs facteurs ont été associés à un mauvais score de compréhension (âge supérieur à 65ans, prise de psychotrope antérieure à la greffe).

Les résultats de l'intervention pharmaceutique sont positifs. Initialement, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes pour chacun des items ; cependant, à Q2, les patients ayant reçu l'intervention savent plus fréquemment citer leur traitement immunosuppresseur et connaissent davantage les principaux effets indésirables ; de même, l'immunosuppresseur dosé et la notion de prophylaxie anti-infectieuse sont mieux connues dans le groupe intervention. L'intervention pharmaceutique a également permis d'améliorer le score moyen de compréhension. Après l'intervention très peu de patients ont un score inférieur à 9 mais un entretien complémentaire pourrait être proposé aux patients qui ont un score inférieur à 9 à l'issue de la première intervention ;

Concernant l'évolution des réponses entre Q1 et Q2 pour un même patient, on s'aperçoit qu'une amélioration des connaissances peut se faire pour certains items en

l'absence d'intervention (connaissance du rôle du Bactrim®, horaires de prise des corticoïdes). Toutefois, l'intervention permet d'améliorer les connaissances et la compréhension d'un plus grand nombre d'item. On peut également noter que malgré l'intervention, la notion d'interaction médicamenteuse n'est pas assimilée par 44% des patients. On peut donc supposer que l'intervention réalisée n'insiste pas suffisamment sur cet aspect du traitement et, du fait d'un potentiel risque clinique, il est impératif d'améliorer la méthode utilisée pour aborder la notion d'interaction médicamenteuse.

L'évolution des scores de compréhension entre Q1 et Q2 montre qu'une amélioration significative de ces scores est apparue dans les deux groupes ; ainsi, même en l'absence d'intervention ces scores peuvent progresser. On note toutefois que dans le sous-groupe « score ≥ 6 à Q1 », l'augmentation du score entre Q1 et Q2 est significativement plus importante dans le groupe intervention, montrant l'efficacité de l'intervention dans ce sous-groupe. On peut alors s'interroger sur l'efficacité de l'intervention chez les patients qui ont un score initialement inférieur à 6 et sur le besoin de réaliser plusieurs interventions initiales. Le faible nombre de patients (9 patients ayant répondu à Q2) et la faible proportion de patients ayant reçu l'intervention dans ce groupe (2 patients versus 7 sans intervention) ne permettent pas de répondre à ces questions. On remarque toutefois qu'en l'absence d'intervention le score de compréhension augmente de façon importante dans ce sous-groupe.

Les résultats à Q2 mettent en évidence le bénéfice immédiat d'une intervention pharmaceutique sur la connaissance et la compréhension des patients. A Q3, seule la connaissance de l'immunosuppresseur dosé diffère entre les deux groupes. De plus, bien que les scores de compréhension restent significativement plus élevés dans le groupe intervention, on observe une régression des scores pour un grand nombre de patients dans les 2 groupes ; il est donc nécessaire de réaliser une intervention supplémentaire à distance de la transplantation afin de consolider les connaissances du patient.

L'impact de l'intervention pharmaceutique sur l'observance n'a pas été étudié dans notre étude. Cependant, De Geest et al. ont montré qu'une mauvaise compréhension du traitement immunosuppresseur était source d'inobservance [38].

4.2 Impact clinique d'une intervention pharmaceutique

L'intervention pharmaceutique n'a pas eu d'impact sur la fonction rénale et sur les taux d'anticalcineurines. En effet ces deux critères sont comparables entre les deux groupes avant mais dans notre étude, il s'agit de critères secondaires. Nos résultats sont contradictoires avec ceux de Chisholm et al. qui ont montré qu'une intervention pharmaceutique permettait d'obtenir des taux d'anticalcineurines plus fréquemment compris dans la fourchette de concentrations cibles [51].

4.3 Méthodologie de l'intervention

Il s'agit de la première étude prospective randomisée contrôlée en simple aveugle évaluant l'impact d'une intervention pharmaceutique sur la compréhension du traitement par le patient en transplantation rénale. En transplantation hépatique, une étude a montré qu'une consultation pharmaceutique permettait d'améliorer les connaissances des patients. Cependant cette étude n'a pas comparé l'amélioration des connaissances par rapport à un groupe contrôle ne recevant pas d'intervention pharmaceutique [52].

L'intervention réalisée dans cette étude ne peut pas être assimilée à un programme d'éducation thérapeutique comme défini par l'AFSSAPS dans ces recommandations ; il faut rappeler que ces recommandations ont été émises après la fin de notre étude. L'intervention va cependant, au-delà d'une simple information donnée au patient sur ses traitements.

Comme recommandé par l'AFSSAPS, l'intervention a bien été réalisée après un diagnostic éducatif (entretien mené par les externes en pharmacie et évaluation des connaissances par un premier questionnaire). L'intervention a ainsi pu être personnalisée et adaptée aux besoins du patient. Par contre, une seule intervention a été réalisée ; il n'y a pas eu d'intervention supplémentaire en cas de compréhension insuffisante et il n'y a pas eu d'intervention de consolidation à distance de la première.

Le moment de l'intervention peut être discuté. Le choix d'une intervention quelques jours après la sortie d'hospitalisation expose le patient à un risque d'erreur médicamenteuse non intentionnelle. Cependant, lors de son retour à domicile, le patient est confronté à la gestion de son traitement (ce qui n'est pas le cas pendant l'hospitalisation durant laquelle les infirmières préparent les piluliers quotidiennement pour les patients); le patient est donc susceptible de se poser des questions en rapport avec son traitement favorisant l'échange lors de l'entretien avec le pharmacien. Il serait toutefois intéressant de rendre le patient autonome avec son traitement lors des derniers jours de son hospitalisation ; les externes en pharmacie pourraient par exemple, aider le patient à se familiariser avec son traitement en lui faisant préparer quotidiennement ses piluliers.

Pendant l'intervention, l'utilisation du questionnaire rempli par le patient comme outil éducatif est efficace pour capter son attention et pour l'aider à visualiser ses lacunes. Cependant, après l'intervention certaines notions ne sont pas encore acquises et il serait intéressant de mettre au point un résumé écrit personnalisé pratique de ce qui a été dit pendant l'entretien et qui ne soit pas redondant avec le livret d'information remis pendant l'hospitalisation.

4.4 Intégration d'une intervention pharmaceutique à la prise en charge actuelle

Les résultats de cette étude nous encouragent à intégrer une consultation pharmaceutique à la prise en charge actuelle. Quelques modifications par rapport au schéma de l'étude pourraient être proposées (Figure 11). Lors de l'hospitalisation du patient, l'externe en pharmacie pourrait aider le patient à faire ses piluliers en suivant la prescription et évaluer son aptitude à gérer son traitement par une note allant de 1 (difficulté) à 3 (aucune difficulté). Cette indication pourrait être utile lors de l'intervention de l'interne. L'utilisation du questionnaire le jour de la sortie et le moment de l'intervention (le même jour que la première consultation médicale) sont à conserver. La remise du questionnaire Q2 est également à poursuivre car il permet de cibler les patients qui ont besoin d'une intervention supplémentaire (patients qui malgré l'intervention ont un score inférieur à 9). Une seconde intervention est nécessaire à M3 pour tous les patients mais le contenu doit différer de la première intervention ; en effet, il semble plus judicieux d'orienter l'entretien sur le vécu et le comportement du patient avec son traitement pendant ces 3 premiers mois post-transplantation tout en réabordant les notions de base (effets indésirables, infections, observance, interactions médicamenteuses). Dans ce contexte, le questionnaire utilisé dans l'étude ne peut pas servir de support pour cet entretien. Un autre questionnaire relatif au comportement du patient pourrait être élaboré. La méthodologie pour conduire ce second entretien est intuitive et ne s'appuie pas sur des études cliniques ; il serait donc intéressant de déterminer si cet entretien à M3 permet de modifier le comportement du patient (signalement des effets indésirables et observance notamment). Se pose également le problème de la nécessité d'interventions pharmaceutiques ultérieures et de la fréquence de ces interventions 3 mois après la greffe.

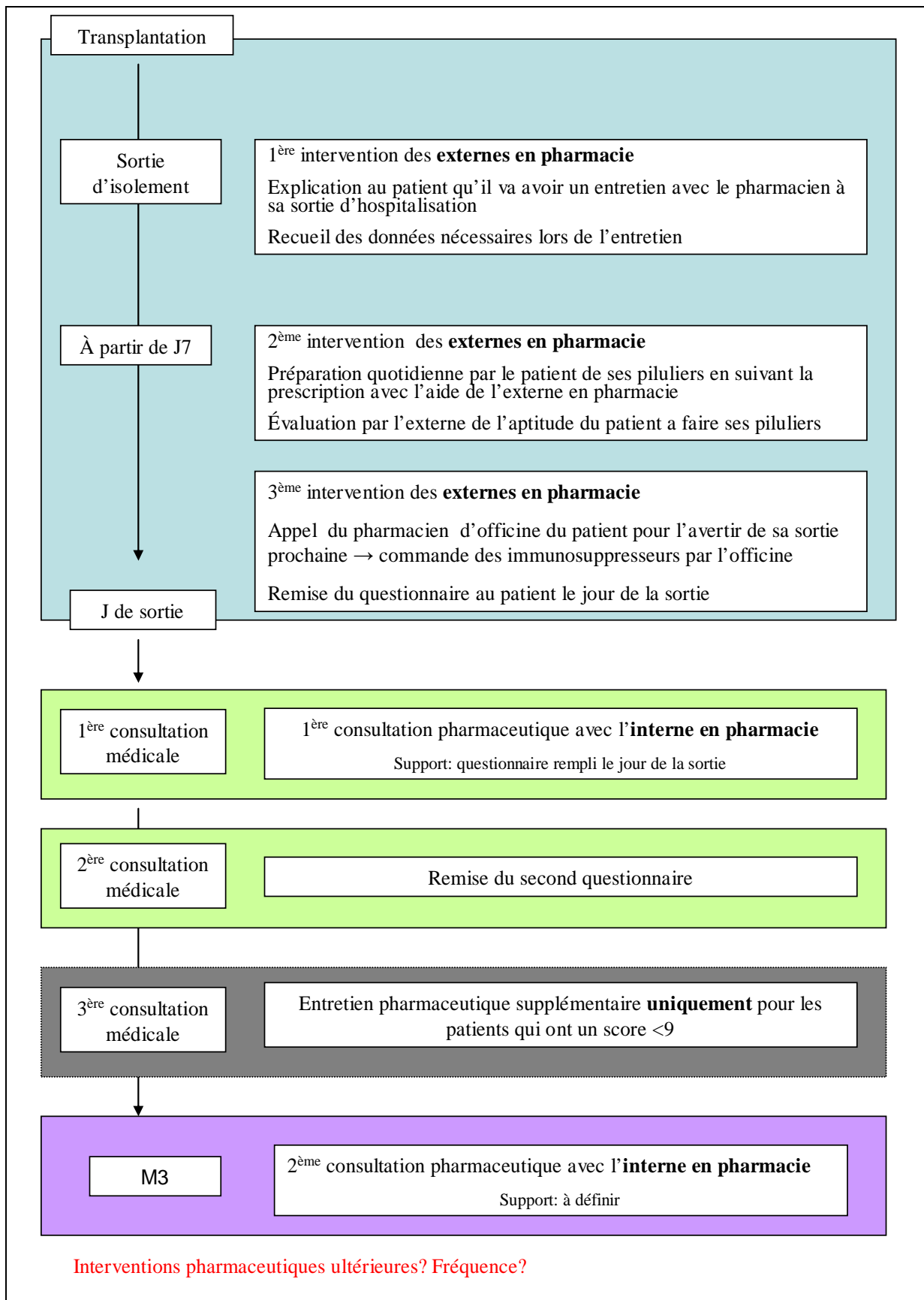


Figure 11: Intégration d'une intervention pharmaceutique à la prise en charge du patient transplanté rénal

CONCLUSION

La revue de la littérature montre qu'une intervention pharmaceutique permet d'accroître l'observance des patients voire de diminuer l'iatrogénie dans différentes pathologies, notamment en transplantation rénale. De même notre étude a montré qu'une consultation pharmaceutique améliorait la connaissance et la compréhension du traitement immunosuppresseur par le patient. Bien qu'aucun impact sur la fonction rénale et le dosage des anticalcineurines n'ait été retrouvé, l'amélioration de la compréhension est une donnée importante car une mauvaise compréhension est un facteur d'inobservance. Devant ces résultats, il semble pertinent de pérenniser une consultation pharmaceutique en transplantation rénale.

RÉFÉRENCES

1. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Report of a WHO working group. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1998. (<http://www.euro.who.int/document/e63674.pdf>, accès le 10/12/2007).
2. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Sys Rev.* 2002; (2):CD001005
3. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Sys Rev.* 2003; (1):CD001117
4. Haute Autorité de santé. Guide méthodologique. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Juin 2007.
5. D'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient. Approche pédagogique. 2^{ème} éd. Paris : Maloine ; 2004
6. DRASS d'Aquitaine. Guide pour un projet d'éducation thérapeutique. Exemple de guide d'entretien pour l'élaboration d'un diagnostic d'éducation (patient asthmatique), 2006.
7. Direction générale de la santé. Evaluation des écoles de l'asthme en France, 2006.
8. Jaouen A, Certain A, Farinnotti R, Brion F, et al. Bilan des activités d'information et d'éducation thérapeutique à l'hôpital : application à la description de la place du pharmacien dans une consultation d'observance. *J Pharm Clin.* 2006; 25(3): 160-9.

9. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326(7402): 1308-9.
10. Lebras-Isabet MN, Beydon N, Chevreul K, Marchand V, et al. Impact de l'action éducative des enfants asthmatiques : l'expérience de l'hôpital Robert-Debré. *Archives de Pédiatrie*. 2004 ; 11(10): 1185-1190.
11. Bolton MB, Tilley BC, Kuder J, Reeves T, et al. The cost and effectiveness of an education program for adults who have asthma. *J Gen Intern Med*. 1991; 6(5): 401-7
12. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent. Juin 2001.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique. Juin 2002.
14. Zoffmann V, Lauritzen T. Guided self-determination improves life skills with type 1 diabetes and A1C in randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2006; 64(1-3): 78-86.
15. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med*. 2006; 23(9): 944-54.
16. INPES. Enquête sur les pratiques éducatives auprès des patients diabétiques de type 2 en 2001. 2007
17. URCAM Ile de France. Une estimation de l'observance chez des patients traités par des statines en Ile de France en Mars 2003. 2004
18. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(7-8): 1198-203.

19. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med.* 2007;167(16): 1798-803.
20. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(8): 1112-8.
21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Priméran et risque de syndrome extrapyramidal chez l'enfant. Lettre aux prescripteurs ; juillet 2007.
22. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2007.
23. Organisation mondiale de la santé. Adherence to long-term therapies; evidence for action. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> (visité le 10/12/2007)
24. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(10): 714-25.
25. López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp.* 2006; 30(6): 328-42.
26. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, et al. Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J Gen Intern Med.* 2005; 20(4): 317-23.
27. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, et al. Role of pharmacist counselling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006; 166(5): 565-71.

28. AFSSAPS. Thesaurus: référentiel national des interactions médicamenteuses. Mise à jour Décembre 2007.
29. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7(11): 2496-503.
30. AFSSAPS. Rapport public d'évaluation du Myfortic. Janvier 2005
31. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *NEnglJMed* 1998; 338: 1741-51.
32. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(3): 357-64
33. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, et al. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 84(3): 437-9.
34. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2005; 141(8): 978-82.
35. Thurot-Guillou C, Templier I, Janbon B, Pinel N, et al. Dermatologic follow-up and evaluation of skin tumours in renal transplant patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134(1): 39-44.
36. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs*. 2007; 67(10): 1463-81.
37. Vlamincck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; 4(9): 1509-13.

38. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, Abraham I, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1995; 59(3): 340-7.
39. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004; 77(5): 769-76.
40. Cleemput I, Kesteloot K, Vanrenterghem Y, De Geest S. The economic implications of non-adherence after renal transplantation. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(18):1217-34.
41. Kaul V, Khurana S, Munoz S. Management of medication noncompliance in solid-organ transplant recipients. *BioDrugs*. 2000; 13(5): 313-26.
42. Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation*. 1998; 66(12): 1718-26.
43. Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1994; 8(6): 550-7.
44. Chisholm MA, Melroy J, Johnson M, Mulloy LL, et al. Is age associated with the number or types of medications prescribed to renal transplant recipients? *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(3): 389-94
45. Kory L. Nonadherence to immunosuppressive medications: a pilot survey of members of the transplant recipients international organization. *Transplant Proc*. 1999; 31(4A): 14S-15S.
46. Hathaway DK, Combs C, De Geest S, Stergachis A, et al. Patient compliance in transplantation: a report on the perceptions of transplant clinicians. *Transplant Proc*. 1999; 31(4A): 10S-13S.
47. Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RA. Medication compliance after renal transplantation. *Transplantation*. 1995; 60(9): 914-20.

48. Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, Grave G, et al. Clinicians underestimate gastrointestinal symptoms and overestimate quality of life in renal transplant recipients: a multinational survey of nephrologists. *Transplantation*. 2007; 84(8): 1052-4.
49. Haute Autorité de santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal eu delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007.
50. Champagne A, Monfort P, Grandhaye JP, Hoffman MA. Information pharmaceutique et autonomie du patient : étude prospective sur deux populations de patients suivis en ambulatoire. *J Pharm Clin*. 2004; 23(2): 75-82
51. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001; 15(5): 330-6.
52. Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. Evaluation of drug therapy knowledge in liver transplant patients after pharmacy counselling. *Thérapie*. 2003; 58(4): 305-11

Annexe 1: Formulaire d'information aux patients

FORMULAIRE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Monsieur (Madame),

Le Docteur vous a proposé de participer à une étude clinique intitulée :

« Evaluation de l'impact de l'intervention d'un pharmacien sur l'éducation thérapeutique du patient transplanté rénal ».

Cette lettre d'information a pour but de vous expliquer exactement ce que cette étude implique afin de vous permettre de décider si vous voulez y participer.

Le Docteur discutera avec vous tout point qui ne vous semblera pas clair et répondra à vos questions. N'hésitez pas à lui parler afin d'obtenir plus de détails.

Informations Générales

Objectif de cet essai

Cette étude permet de voir si l'intervention d'un pharmacien auprès des patients greffés rénaux permet à ces patients de mieux comprendre leur traitement anti-rejet.

Contexte

Les patients qui auront un entretien avec le pharmacien seront greffé pour la première fois

Réalisation de l'essai

Il y aura deux groupes de patients, ceux qui auront un entretien avec le pharmacien et ceux qui n'en n'auront pas. La répartition se fera par un organisme extérieur de façon aléatoire (randomisation). Des questionnaires vous seront remis à quatre reprises dans les trois premiers mois qui suivent la greffe. Il n'y aura pas d'examen en plus de ceux effectués chez tous les greffés rénaux pour leur suivi normal.

Risques et effets secondaires associés à l'étude

Les effets indésirables potentiellement dus au traitement anti-rejet ne verront par leur fréquence augmenter par l'entrée dans l'étude. Pour information, les effets indésirables qui pourront être observés sont :

pour le Cellcept® : diarrhées et troubles hématologiques (diminution des globules blancs et rouges)

pour le Neoral® : toxicité rénale, tremblements des mains, hypertension artérielle, gonflement des gencives, croissance des poils

pour le Prograf® : ce sont les mêmes qu'avec le Néoral®

pour le Cortancyl® : douleurs gastriques, augmentation de l'appétit, gonflement du visage et du cou, oedèmes des chevilles, euphorie, insomnie, acné

Participation

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si vous acceptez de participer, vous pourrez également vous retirer de l'étude à tout moment sans que ayez à donner la raison de votre décision. Votre refus comme votre retrait ultérieur n'auront pas de conséquences dans vos relations avec votre médecin qui, si vous le désirez, continuera à vous traiter avec les meilleurs moyens disponibles. Vos relations avec votre équipe soignante ne seront en rien affectées par votre décision. Votre décision n'affectera en aucune façon tout traitement ultérieur prodigué par votre médecin.

Si vous ne vous présentez pas aux examens médicaux prévus ou si vous ne respectez pas les exigences du protocole ou les instructions de votre médecin, ce dernier pourra décider d'interrompre votre participation à l'étude.

Aspect légaux

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude seront analysées par des moyens informatiques, respectant votre anonymat.

Conformément à la loi informatique et libertés, vous pourrez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification aux données recueillies vous concernant.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien lire attentivement le formulaire de consentement joint et de le signer.

Dr

Tel

Votre signature ne constitue pas un engagement de votre part, elle sert uniquement à prouver que vous avez bien été informé sur l'étude.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes participant à une recherche Biomédicale (CCPPRB) de Basse Normandie le 05/03/2005.

Annexe 2: Consentement du patient

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je, soussigné(e) (Nom et Prénom)

Né(e) le

demeurant

déclare que le Docteur (médecin recueillant le consentement éclairé) joignable au numéro suivantm'a proposé de participer à l'essai thérapeutique intitulé « **Evaluation de l'impact de l'intervention d'un pharmacien sur l'éducation thérapeutique du patient transplanté rénal. Etude randomisée prospective**» dont le CHU de Caen est promoteur.

J'ai reçu et compris les informations reportées dans la note d'information, ci-jointe, qui m'a été également remise. J'ai été informé(e) du but, de la nature, de la durée, des bénéfices et des risques prévisibles de l'étude et ce que l'on attend de moi. J'ai eu le temps nécessaire et la possibilité de me renseigner sur cette étude et toutes les questions que j'ai posées ont reçu une réponse claire et précise. Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires.

Il m'a été précisé que je suis libre de refuser de participer à l'étude ou de retirer mon consentement à tout moment sans conséquence sur mon suivi médical. J'en informerai alors mon médecin traitant qui me proposera un autre traitement.

J'accepte de participer à cet essai dans les conditions précisées ci-dessus. Mon consentement ne décharge pas le CHU de Caen et mes médecins de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la « Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée ».

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur..... et éventuellement par un représentant des autorités de Santé.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le CHU de Caen ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la « Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée » s'exerce à tout moment auprès de mon médecin auprès duquel je pourrai exercer mon droit de rectification.

J'ai été informé que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité de Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Basse Normandie a rendu un Avis Favorable pour la réalisation de cette étude le 05/03/2005.

Je conserverai un exemplaire de la note d'information et de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté **personnellement** par les deux parties impliquées.

Date et signature de l'investigateur

Date et signature du patient

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

Annexe 3: Fiche de recueil anonymisée

N° de patient _ _	Initiales _ _ - _	Hospitalisation post-greffe
DEMOGRAPHIE		
Date de la visite : _ _ _ _ _ _		
Le consentement écrit a été obtenu et signé en date du : _ _ _ _ _ _		
Date de naissance : _ _ _ _ _ _ Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		
Niveau d'étude : <input type="checkbox"/> Brevet <input type="checkbox"/> BEP/CAP <input type="checkbox"/> Bac <input type="checkbox"/> Bac+2 <input type="checkbox"/> Bac+5 et plus		
<u>Situation matrimoniale</u>		
<input type="checkbox"/> Marié(e) <input type="checkbox"/> Séparé(e) <input type="checkbox"/> Célibataire		
<input type="checkbox"/> Concubinage <input type="checkbox"/> Divorcé(e)		
<u>Catégorie socio-professionnelle</u>		
<input type="checkbox"/> Ouvrier <input type="checkbox"/> Chef d'entreprise>10pers <input type="checkbox"/> Agriculteur <input type="checkbox"/> Commerçant		
<input type="checkbox"/> Profession intermédiaire <input type="checkbox"/> Cadre et prof intellect sup <input type="checkbox"/> Employé <input type="checkbox"/> Artisans		
<input type="checkbox"/> Chômeur <input type="checkbox"/> Inactif <input type="checkbox"/> Autre : _____		
<u>Mode de vie</u>		
Le patient vit : en milieu rural <input type="checkbox"/> en milieu urbain <input type="checkbox"/>		
Le patient vit seul : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Tabac : oui <input type="checkbox"/> sevré <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/>		
Ethyliste chronique : oui <input type="checkbox"/> sevré <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/>		
Profil psychologique : prise de psychotropes oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
TRANSPLANTATION		
Dated 'inscription sur liste d'attente de greffe : _ _ _ _ _ _		
Date de transplantation : _ _ _ _ _ _		
Néphropathie initiale : _____		
Donneur : cadavérique <input type="checkbox"/> vivant <input type="checkbox"/>		
Dialyse prégreffe oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Si OUI, année de première dialyse : _ _ _ _		
Si OUI quel type de dialyse prégreffe DP <input type="checkbox"/> HD <input type="checkbox"/>		
Pathologies chroniques intercurrentes : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		

Annexe 4 : Questionnaires

Nom, Prénom : _____

Date : _____

Pouvez-vous citer vos médicaments anti-rejets ? _____

Savez-vous pourquoi vous prenez du Bactrim® ? _____

Pensez-vous qu'un jour vous pourrez arrêter : Cortancyl ? OUI NON

Cellcept ? OUI NON

Neoral ? OUI NON

Eupantol ? OUI NON

Selon vous l'oubli d'une prise de l'un de vos médicaments anti-rejets a t-il de l'importance même si c'est exceptionnel ? OUI NON

A quelles heures et dans quelles conditions alimentaires (repas) prenez vous ce traitement ?

	Heures			Repas		
	Matin	Midi	Soir	Avant	Pendant	Après
Cortancyl	...h...	...h...	...h...			
Cellcept	...h...	...h...	...h...			
Neoral	...h...	...h...	...h...			

Pouvez-vous boire du jus de pamplemousse? OUI NON

Connaissez vous les principaux effets indésirables pour chacun de ces médicaments ?

OUI NON

Quel est celui qui peut être toxique pour votre rein ? _____

Quel est celui qui peut fréquemment donner des diarrhées ? _____

Si vous consultez un médecin autre que votre néphrologue, penserez-vous à lui dire que vous êtes greffé rénal ? OUI NON

la prise de quel(s) médicament(s) devrez-vous lui signaler ? _____

Pourquoi ? _____

Connaissez vous le médicament qui est dosé dans le sang ? OUI NON

Lequel ? _____

A quoi sert ce dosage selon vous ? _____

Pour permettre ce dosage faut-il que vous preniez votre traitement :

AVANT ou APRES la prise de sang

Figure uniquement sur Q1 : Estimez-vous avoir été suffisamment informé par le médecin sur les médicaments que vous allez prendre ? OUI NON

Figure uniquement sur Q2 : Pensez-vous que votre entretien avec le pharmacien vous a permis de mieux comprendre votre traitement anti-rejet ? OUI NON

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR de L'U.F.R

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérés comme propres à leurs auteurs.

ANNEE DE SOUTENANCE : 2008

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : PIGNERET-BERNARD Stéphanie

TITRE DE LA THESE :

EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL : IMPACT D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.

RESUME :

Les patients transplantés rénaux doivent gérer au quotidien un traitement immunosuppresseur contraignant. Cependant, il est primordial qu'ils y adhèrent de façon étroite car l'inobservance peut provoquer un rejet du greffon. Plusieurs facteurs d'inobservance ont été identifiés et une mauvaise compréhension du traitement est un de ces facteurs.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur la compréhension du traitement immunosuppresseur. Une étude prospective randomisée a été menée. L'évaluation de la compréhension a été réalisée à l'aide de questionnaires remis le jour de la sortie d'hospitalisation, après l'intervention pharmaceutique (à la deuxième consultation médicale pour le groupe sans intervention) et 3 mois après la transplantation. Un score de compréhension allant de 0 à 12,5 points, 12,5 points correspondant à la meilleure compréhension, a été établi.

L'intervention pharmaceutique améliore la compréhension des patients. Bien que comparables dans les deux groupes à la sortie d'hospitalisation, les scores de compréhension sont plus élevés après l'intervention pharmaceutique dans le groupe intervention (10,3 versus 8,2 points ; $p < 0,05$). Cependant ce bénéfice s'estompe à distance de l'intervention, 46,6% des patients du groupe intervention ayant un score inférieur trois mois après la transplantation (contre 37,5% dans le groupe sans intervention ; $p > 0,05$).

Ce travail montre qu'une intervention pharmaceutique est bénéfique mais qu'une intervention unique n'est pas suffisante.

MOTS-CLES :

Transplantation rénale, immunosuppresseurs, éducation des patients, consultation pharmaceutique, compréhension

ADRESSE DE L'AUTEUR : 3-5 av Général Leclerc, 78220 Viroflay