



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2022

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2022 à BORDEAUX

par **Madame DELMAS SAINT HILAIRE Alice**

née le 14/08/1995

**Mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez les
patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux**

Composition du jury :

Président : Professeur DUPUIS Antoine, Pharmacien, Professeur des
Universités – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Membres :

Docteur XUEREB Fabien, Pharmacien, Maître de Conférence des
Universités – Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Docteur FAURE Maxime, Médecin Cardiologue, Praticien Hospitalier au
CHU de Bordeaux

Docteur CHAMBORD Jérémy, Pharmacien, Assistant au CHU de
Bordeaux

Directeur de thèse : Docteur CRUBEZY Isabelle, Pharmacien, Assistant au
CHU de Bordeaux



Faculté de Médecine et de Pharmacie
ANNÉE 2022

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 26 octobre 2022 à BORDEAUX
par **Madame DELMAS SAINT HILAIRE Alice**
née le 14/08/1995

**Mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez les
patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers

Membres :

Docteur XUEREB Fabien, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Docteur FAURE Maxime, Médecin Cardiologue, Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Docteur CHAMBORD Jérémie, Pharmacien, Assistant au CHU de Bordeaux

Directeur de thèse : Docteur CRUBEZY Isabelle, Pharmacien, Assistant au CHU de Bordeaux

PHARMACIE
Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive (retraite au 01/01/2022)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile (retraite au 01/11/2021)
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie

- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (retraite au 01/12/2021)
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an jusqu'à fin octobre 2021)
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAGUE Vincent, néphrologie (en mission 1an a/c du 12/07/2021)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie : hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie-virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires

- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À mon jury de Thèse :

Au Professeur Antoine DUPUIS,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir soutenue dans mes projets tout au long de mon internat.

Au Docteur Fabien XUEREB,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et vous remercie de votre soutien dans ce projet et celui à venir. Je vous remercie de vos enseignements dispensés tout au long de mes études de pharmacie à l'Université de Bordeaux qui n'ont fait que confirmer mon intérêt pour la Pharmacie Clinique.

Au Docteur Maxime FAURE,

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury de thèse et vous remercie de votre bienveillance et de votre accueil au sein du service d'HDJ de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux.

Au Docteur Jérémy CHAMBORD,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et te remercie pour ton aide précieuse tout au long de ce travail.

Au Docteur Isabelle CRUBEZY,

Je te remercie pour la confiance que tu as pu m'accorder, pour tes conseils et tes relectures. Je te remercie d'avoir rendu possible l'accomplissement de ce travail.

À toutes les équipes des établissements dans lesquels je suis passée :

À Véronique DAUPHIN,

Je vous remercie de votre aide précieuse qui a permis de rendre ce travail possible.

Au Docteur Karine NUBRET et au Docteur Xavier ZIRPHILE,

Je vous remercie de m'avoir accueillie chaleureusement au sein du service d'HDJ de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux et d'avoir répondu à mes sollicitations.

Au Docteur Marc VEYRIER,

Je te remercie pour ton accueil au CHU de Bichat et tes conseils précieux tout au long du semestre. Je te remercie d'avoir accepté ma demande d'inter-CHU et d'avoir rendu possible l'accomplissement de ce travail.

À toute l'équipe d'HDJ de transplantation cardiaque du CHU de Bichat,

Je vous remercie de votre accueil chaleureux et de votre bienveillance tout au long de mon inter-CHU à Paris : vous avez su me faire apprécier ce bel hôpital qu'est Bichat.

À toute l'équipe de Pharmacie du CHU de Bichat,

Je vous remercie d'avoir accueilli la « petite provinciale » que je suis. Vous avez su m'intégrer dans le service et m'avez permis d'apprécier chaque moment passé dans la capitale.

À toute l'équipe de Pharmacie du CHU de Bordeaux,

Je remercie toutes les personnes que j'ai pu rencontrer tout au long de mes semestres d'internat, pour leur bienveillance et leur partage d'expériences.

À toute l'équipe de Pharmacie du CH de La Rochelle,

Je vous remercie tous pour votre bienveillance et votre accueil. Les nombreux surnoms que nous nous étions attribués resteront à jamais graver dans ma mémoire (je ne les citerai pas ici...).

À toute l'équipe de Pharmacie du CHU de Poitiers,

Je remercie chaque personne que j'ai pu rencontrer lors du début de mon internat.

À tous mes co-internes et amis que j'ai rencontré lors de mon internat :

Aux rayons de soleil (Pidouxy, Jadounette, Soso et Cécé (sans Youyou)) à Jessounet, Sanf, Roro (rôti), Youyou, Cuicui, Mel, Maxou et Vaness : A notre belle rencontre et aux moments partagés tous ensemble et ceux à venir ! Mon internat n'aurait pas été le même sans vous ! Merci pour tout !

À Pépé et Maeva : A toutes nos aventures et surtout celles du début de notre internat !

À Petite Main (Maurice) et Grosse Patoune dite la Muette (Augustin) : Merci pour ces moments de folie passés à Paris ! Et merci de m'avoir fait découvrir la « culture économale » de Bichat.

À tous mes amis :

Meg, Paupau, Lulu, Zach, Harold, Paul, Tom, Inès et Fabien: Vous faites partie de mes plus proches amis, de mes meilleurs amis. J'ai partagé tellement de bons moments avec vous après toutes ces années, j'ai toujours pu compter sur vous. Merci d'avoir toujours été là pour moi. À tous ces beaux moments et à ceux à venir !

À ma famille et à mon frère :

Je pense que je peux le dire : J'ai de la chance d'avoir une famille comme celle-ci ! Vous avez toujours su vous intéresser à mes études et m'avez soutenue et encouragée dans tous mes projets. Merci pour tout !

À mes parents :

Il est difficile de rêver mieux comme parents, j'ai tellement de chance. Vous avez toujours été là dans les moindres moments, à me soutenir quand il le fallait tout au long de mes études, et bien sûr au-delà. Vous m'avez transmis des valeurs qui me sont chers et qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je ne le dis pas assez, mais vous êtes de vrais modèles pour moi : toujours justes, de bonne humeur, intelligents et avec la main sur le cœur, et j'en passe car la liste serait bien trop longue. Je vous remercie du fond du cœur pour tout.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	13
TABLE DES TABLEAUX	15
TABLE DES FIGURES	16
INTRODUCTION	17
<i>PARTIE 1 : La transplantation cardiaque et la prise en charge des patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard, AP-HP</i>	19
<i>I. La transplantation cardiaque</i>	21
A. Définition et historique.....	21
B. Épidémiologie	21
C. Rôle de l'Agence de la Biomédecine.....	23
<i>II. Le rejet de greffe et les traitements immunosuppresseurs</i>	27
A. Rôle du système immunitaire	27
B. Le rejet de greffe.....	30
1. Généralités	30
2. Rejet hyper-aigu	30
3. Rejet aigu	31
4. Rejet chronique	31
C. Les médicaments immunosuppresseurs.....	33
1. Généralités	33
2. Anti-calcineurines	33
3. Inhibiteurs de mTOR.....	39
4. Anti-métabolites	41
5. Glucocorticoïdes	45
<i>III. Stratégies thérapeutiques en transplantation cardiaque au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat</i>	47
A. Généralités	47
B. Traitement d'entretien	48
C. Prévention des complications en post-transplantation cardiaque.....	49
<i>IV. Intervenants et interventions autour du médicament</i>	55
A. Généralités	55
B. Entretien pharmaceutique	55
C. Éducation thérapeutique du patient	57
D. Infirmier de coordination	58
E. Patient-expert	59
<i>V. Parcours du patient transplanté cardiaque</i>	61
A. Généralités	61
B. Au CHU de Bordeaux.....	61
C. Au CHU de Bichat – Claude-Bernard, AP-HP	64
D. Résumé du parcours du patient au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard AP-HP.....	66

<i>PARTIE 2 : Mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans un service de transplantation cardiaque.....</i>	<i>67</i>
<i>I. Attentes et difficultés rencontrées par les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard, AP-HP.....</i>	<i>69</i>
A. Introduction.....	69
B. Matériels et méthodes.....	70
1. Généralités	70
2. Population	70
3. Aspects éthiques	70
4. Recueil de données	70
5. Analyse des données	72
C. Résultats.....	72
1. Description de la population de l'étude	72
2. Stratégie immunosuppressive	74
3. Observance.....	74
4. Connaissance des médicaments.....	76
5. Ressenti du patient en post-transplantation	81
D. Discussion	85
1. Caractéristiques de la population	85
2. Stratégie immunosuppressive	86
3. Connaissance des noms et modalités de prise	86
4. Dosage des immunosuppresseurs.....	87
5. Observance, oublis de prise et vomissements	87
6. Organisation.....	88
7. Complications et effets indésirables.....	88
8. Interactions avec les traitements immunosuppresseurs	89
9. Sexualité et procréation.....	89
10. Délivrance des informations sur les médicaments immunosuppresseurs	90
11. Les limites de notre étude.....	91
12. Les forces de notre étude	91
E. Conclusion	92
<i>II. Mise en place d'entretiens pharmaceutiques au CHU de Bordeaux.....</i>	<i>93</i>
A. Introduction.....	93
B. Matériels et méthodes.....	93
C. Trame des entretiens pharmaceutiques	93
D. Entretiens pharmaceutiques	95
1. Entretien pharmaceutique n°1.....	95
2. Entretien pharmaceutique n°2.....	97
3. Entretien pharmaceutique n°3.....	99
E. Perspectives	100
<i>CONCLUSION.....</i>	<i>101</i>
<i>ANNEXES.....</i>	<i>109</i>
<i>RÉSUMÉ – MOTS CLEFS.....</i>	<i>121</i>
<i>SERMENT DE GALIEN.....</i>	<i>123</i>

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ABM :	Agence de la Biomédecine
Ag :	Antigène
AMR :	Rejet aigu Médié par les Anticorps = Antibody Mediated Rejection
AP-HP :	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARS :	Agence Régionale de Santé
BNP :	Brain Natriuretic Peptide
CCB :	Cardiaque Composite Brut
CCP :	Cardiaque Composite Pondéré
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CMD :	Cardiomyopathie dilatée
CMH :	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CMV :	Cytomégalovirus
Cpr :	Comprimé
CRP :	Protéine-C Réactive
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DSA :	Donor Specific Antibodies
EBV :	Epstein-Barr Virus
HDJ :	Hôpital De Jour
HSV :	Herpès Simplex Virus
HTA :	Hypertension Artérielle
IC :	Insuffisance Cardiaque
ICAR :	Index de Risque Cardiaque
IgG :	Immunoglobuline G
IS :	Immunosuppresseur
IV :	Intraveineux
LB :	Lymphocyte B
LI :	Libération Immédiate
LP :	Libération Prolongée
LT :	Lymphocyte T
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
NT-proBNP :	Fragment N-terminal du proBNP
NFS :	Numération Formule Sanguine

PO :	Per Os
RAD :	Retour À Domicile
SFPC :	Société Française de Pharmacie Clinique
SNAGC :	Score National d'Attribution des Greffons Cardiaques
SSR :	Soin de Suite et Réadaptation
TCR:	T-cell receptor
TLR:	Toll-like receptor
XPCA :	Composante Expert Adulte

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Délai d'attribution du maximum de points pour la XPCA selon la situation clinique du patient	26
Tableau 2 : Résumé des différents types de rejets	32
Tableau 3 : Valeurs cibles C0 des anti-calcineurines au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.....	35
Tableau 4 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant du Tacrolimus	36
Tableau 5 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de la Ciclosporine	38
Tableau 6 : Valeurs cibles C0 de l'Everolimus au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	39
Tableau 7 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de l'Everolimus ..	40
Tableau 8 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant du Mycophénolate	42
Tableau 9 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de l'Azathioprine	44
Tableau 10 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant des glucocorticoïdes	45
Tableau 11 : Stratégies immunosuppressives en fonction de l'immunosuppression souhaitée et du temps en post-transplantation.....	47
Tableau 12: Traitement immunosuppresseur d'entretien standard	48
Tableau 13: Alternatives thérapeutiques au traitement immunosuppresseur d'entretien standard.....	48
Tableau 14 : Complications en post-transplantation cardiaque et mesures prophylactiques .	51
Tableau 15 : Traitements prophylactiques anti-infectieux au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.....	53
Tableau 16 : Caractéristiques des patients transplantés cardiaques inclus dans l'étude au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	72
Tableau 17 : Caractéristiques des patients transplantés cardiaques ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP du CHU de Bichat	73
Tableau 18 : Résultats obtenus par items au questionnaire d'observance de Girerd	75
Tableau 19 : Organisation dans la prise des médicaments des patients au CHU de Bichat...	84
Tableau 20 : Contenu et chronologie de l'entretien pharmaceutique n°1.....	96
Tableau 21 : Contenu de l'entretien pharmaceutique n°2.....	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Courbe de survie du receveur adulte selon la période de première transplantation cardiaque (1985 – juin 2019).....	22
Figure 2 : Répartition territoriale des équipes de transplantation d'organes solides adultes autorisés en 2020 en France.....	24
Figure 3 : Cascade d'activation du lymphocyte T.....	29
Figure 4 : Causes de décès dans le temps en post-transplantation cardiaque.....	49
Figure 5 : Parcours général du patient transplanté cardiaque en l'absence de complications ..	61
Figure 6 : Rythme des venues du patient transplanté cardiaque en HDJ au CHU de Bordeaux	63
Figure 7 : Rythme des venues du patient transplanté cardiaque en HDJ de transplantation cardiaque du CHU de Bichat	64
Figure 8 : Stratégie immunosuppressive au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	74
Figure 9 : Résultats de l'observance des patients inclus au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.....	75
Figure 10 : Résultats de la question n°1 portants sur la connaissance des noms et posologies des traitements IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	76
Figure 11 : Résultats de la question n°2 portants sur le dosage des IS et leur intérêt au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	77
Figure 12 : Résultats de la question n°4 portants sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.....	78
Figure 13 : Résultats de la question n°5 portants sur la conduite à tenir en cas de vomissement au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	78
Figure 14 : Résultats de la question n°6 portants sur les complications et les mesures prophylactiques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	79
Figure 15 : Résultats de la question n°7 portants sur les interactions entre l'alimentation et les IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat	80
Figure 16 : Résultats de la question n°8 portants sur les connaissances du risque d'interactions médicamenteuses et des IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.....	80
Figure 17 : Thématiques abordées lors des entretiens ressenti-patient	81
Figure 18 : Trame chronologique des entretiens pharmaceutiques proposés au CHU de Bordeaux	94

INTRODUCTION

La transplantation cardiaque est le traitement de suppléance de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire à un traitement médical optimal (1). Suite à une transplantation cardiaque, le patient doit prendre un traitement immunosuppresseur tout au long de la vie du transplant.

Une observance optimale est nécessaire afin d'éviter le rejet de greffe. Pour cela, le patient doit intégrer dans son quotidien ce traitement chronique à risque d'effets indésirables et qui demande une rigueur dans l'organisation des prises. Il paraît primordial que le patient transplanté cardiaque ait une bonne connaissance et compréhension de ses traitements afin de le rendre acteur de sa santé. Dans le but de lui proposer un accompagnement personnalisé, il est important de comprendre ses attentes et les difficultés qu'il peut rencontrer.

Le parcours de soins du patient transplanté cardiaque implique une prise en charge pluridisciplinaire, avec notamment des médecins, infirmiers, aides-soignants, psychologues, diététiciens, kinésithérapeutes et pharmaciens.

Au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux, le pharmacien hospitalier est pleinement intégré dans les services de transplantation rénale, hépatique et pulmonaire : il effectue des entretiens pharmaceutiques auprès des patients en abordant avec eux les traitements immunosuppresseurs. En intégrant cette équipe pluridisciplinaire, le pharmacien aide à améliorer et sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient transplanté.

La réalisation d'un stage de Pharmacie Clinique en cardiologie au CHU de Bordeaux et d'un autre en transplantation cardiaque au CHU de Bichat – Claude-Bernard, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), a été l'occasion d'aller à la rencontre des équipes de transplantation cardiaque et des patients transplantés cardiaques.

Très peu de données bibliographiques existent sur la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés cardiaques. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à leur prise en charge au sein du CHU de Bordeaux, seul centre de transplantation cardiaque en Nouvelle-Aquitaine, et du CHU de Bichat, 2^{ème} centre de transplantation cardiaque en France.

L'objectif de cette thèse est de mettre en place des entretiens pharmaceutiques sur les médicaments immunosuppresseurs chez les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux. Ces entretiens tendent à répondre aux attentes et aux difficultés rencontrées par les patients.

Dans une première partie, nous commencerons par un rappel sur la transplantation cardiaque et le rôle du système immunitaire dans le rejet de greffe. Nous verrons ensuite les stratégies thérapeutiques utilisées en transplantation cardiaque : les traitements immunosuppresseurs et les mesures prophylactiques.

Nous décrirons ensuite les intervenants possibles autour du médicament et le parcours du patient transplanté cardiaque au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat.

Dans une seconde partie, nous mettrons en évidence les attentes et les difficultés rencontrées par les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat et ferons un état des lieux de leur observance et de leur connaissance en traitement immunosuppresseur.

Afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux, nous proposerons de réaliser 3 entretiens pharmaceutiques à différents temps du parcours du patient. Le contenu et la chronologie de ces entretiens pharmaceutiques seront construits sur la base des résultats de notre étude, des échanges d'expériences avec le CHU de Bordeaux et le CHU de Bichat et de nos données bibliographiques.

PARTIE 1 : La transplantation
cardiaque et la prise en charge des
patients transplantés cardiaques au
CHU de Bordeaux et au CHU de
Bichat – Claude-Bernard, AP-HP

I. La transplantation cardiaque

A. Définition et historique

La transplantation cardiaque est une intervention chirurgicale qui consiste à remplacer un cœur malade par un cœur sain (2). Le cœur sain, appelé greffon ou transplant, provient d'un donneur décédé. Cette intervention chirurgicale est le traitement de référence de l'Insuffisance Cardiaque (IC) terminale réfractaire à un traitement médical optimal (1). Cette pathologie est définie par « l'incapacité du cœur à fournir un débit adapté aux besoins de l'organisme » (3) et elle est dite terminale lorsque des signes d'IC persistent au repos et limitent l'espérance de vie des patients.

La première allo-transplantation cardiaque chez l'Homme a été réalisée le 3 décembre 1967 par le Professeur Barnard Christiaan en Afrique du Sud (4). Le patient est décédé 18 jours après la transplantation des suites d'une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* (5). En Europe, la première transplantation cardiaque a été réalisée en France le 27 avril 1968 par le Professeur Cabrol Christian, chirurgien cardiaque à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Malheureusement, le patient n'a survécu que 52 heures après la transplantation (4).

Malgré une mortalité élevée en post-transplantation, 57 transplantations cardiaques sont réalisées dans les années 1970 en France. C'est en 1980, année de la découverte de la Ciclosporine (6) qui est un puissant immunosuppresseur (IS), que la survie des patients transplantés a pu s'allonger de manière significative, évitant le rejet de greffe. Parallèlement à cette découverte, la prévention des infections, un des effets indésirables des IS, est améliorée et les techniques utilisées par les équipes de chirurgie cardiaque sont perfectionnées, ne faisant qu'accroître la survie des patients transplantés.

Le taux de survie des patients transplantés cardiaques à 2 ans passe de 30 % dans les années 70 (5) à environ 55% à la fin des années 80 (7). Ces progrès ont permis de réaliser un plus grand nombre de transplantations cardiaques. A l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP, 53 transplantations sont réalisées dans le courant des années 70 contre 839 dans les années 80 (8).

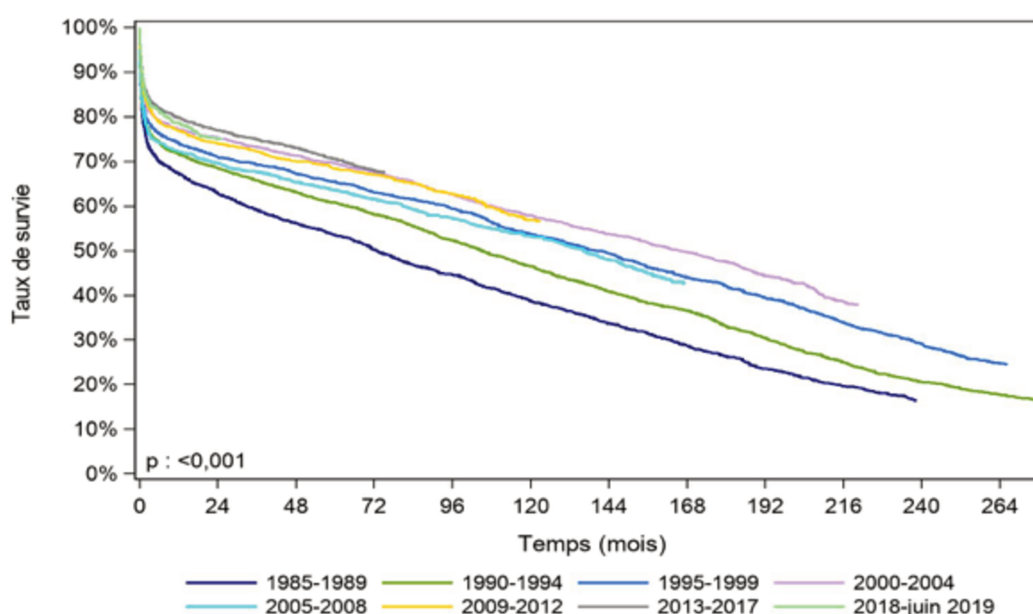
B. Épidémiologie

De nos jours, le cœur est le 3^{ème} organe le plus transplanté en France, respectivement après le rein et le foie (9) : il représente environ 8% des transplantations d'organes solides (9). Depuis 1968, 14 920 transplantations cardiaques ont été réalisées en France, dont 5 172 patients vivent encore avec un greffon fonctionnel en 2020 (7).

En 2019, 425 transplantations cardiaques ont été réalisées en France, dont 25 au CHU de Bordeaux et 37 au CHU de Bichat (1). Les patients étaient à 76 % des hommes et l'âge moyen au moment de la transplantation était de 48.7 ans $\pm$ 14.8 ans (9). Les indications étaient une cardiomyopathie dilatée (CMD) chez 50,8 % de ces patients, une cardiopathie ischémique chez 30,4 % des patients, une cardiopathie valvulaire chez 4,9 % des patients et d'autres pathologies classées « autres » chez 13.9 % des patients (7).

Le taux de survie des transplantés cardiaques à 1 an passe de 67,3 % à la fin des années 80 à 78,7% au cours des années 2018 – 2019 (7). La médiane de survie des patients transplantés cardiaques est d'environ 12 ans (1).

Figure 1 : Courbe de survie du receveur adulte selon la période de première transplantation cardiaque (1985 – juin 2019)



Source : Données CRISTAL, Agence de la Biomédecine, 2021 (7)

Le taux de survie en post-transplantation, les connaissances techniques et médicamenteuses ne sont plus des facteurs limitants de la transplantation cardiaque. Le facteur limitant actuel est la pénurie de greffons cardiaques. Cette pénurie est multifactorielle. Il faut rappeler que le prélèvement de greffon cardiaque n'est possible qu'en remplissant deux conditions.

La première condition étant la non-opposition au don d'organe. En France, depuis 1976, chaque personne est « présumée donneur d'organe » : il s'agit du consentement présumé (10). Ainsi, si on souhaite s'opposer à ce principe, une démarche doit être effectuée, soit par formulation de cette opposition de vive-voix ou par écrit (11), soit en remplissant un

formulaire de « refus de don d'organe », créé et géré par l'Agence de la Biomédecine (ABM) (12). Depuis 2017, en cas de doute et si un conflit familial survient lors de la question du prélèvement d'organe, celui-ci ne sera pas effectué (13). L'opposition au don d'organe participe donc à cette pénurie de greffon.

La deuxième condition regroupe les critères cliniques et biologiques autorisant le prélèvement de cœur. Celui-ci ne peut s'effectuer que sur un donneur décédé par mort encéphalique, soit suite à un accident vasculaire cérébral dans 57,7% des cas, à des causes traumatiques dans 19,8 % des cas et à des suites d'une anoxie dans 19,6 % des cas (13). Le prélèvement de greffon cardiaque peut être refusé à cause des antécédents du donneur, du risque de transmission de maladies infectieuses, ou d'un obstacle médical (arrêt cardiaque pendant le prélèvement, mauvaise fonction ventriculaire par exemple). Les conditions à réunir pour prélever un cœur contribuent à la pénurie de greffons.

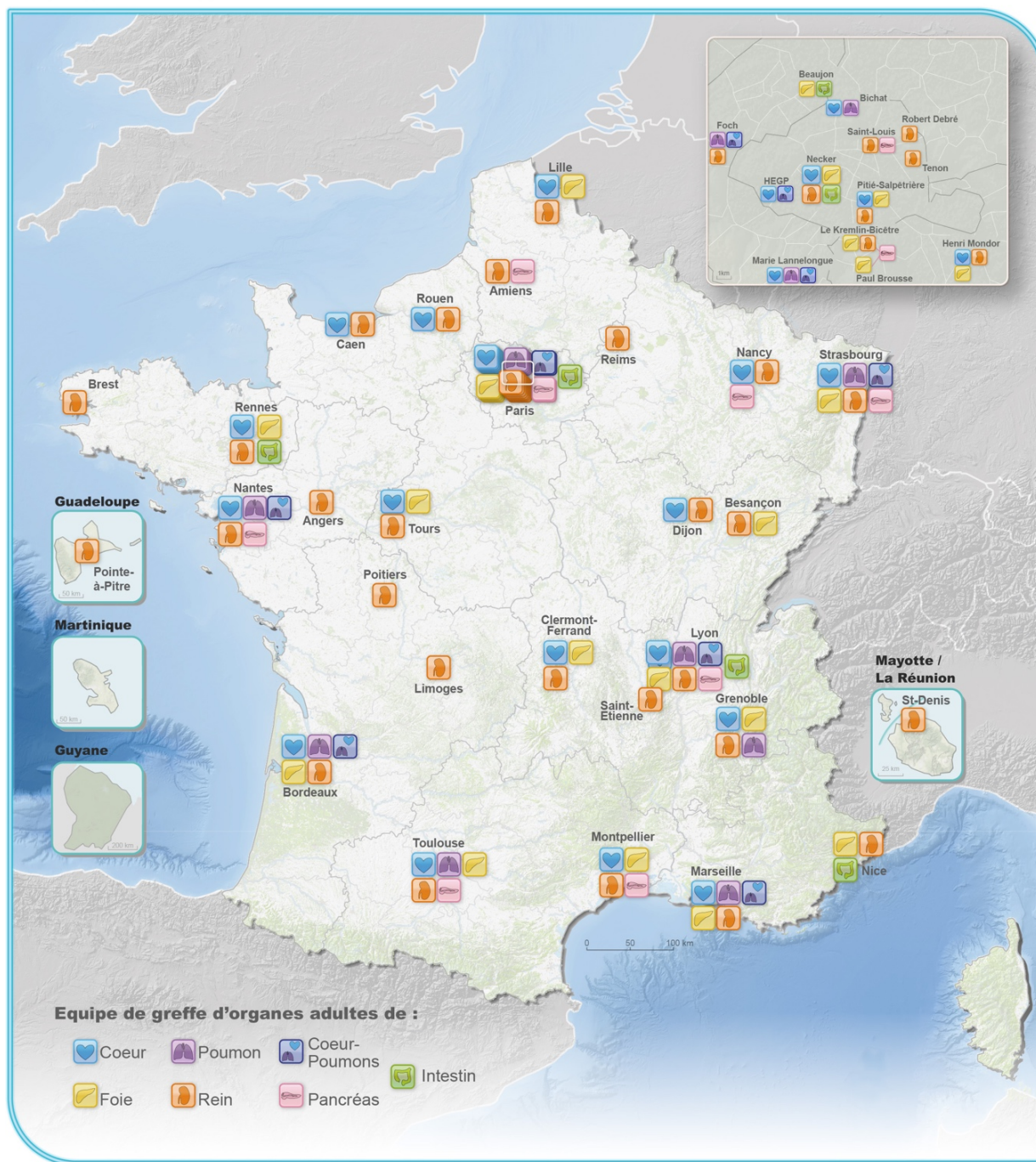
Le nombre limité de greffons par rapport au nombre de patient devant bénéficier d'une transplantation cardiaque impose une priorisation. En ce sens, l'ABM joue un rôle clef dans la gestion du don d'organe en France.

C. Rôle de l'Agence de la Biomédecine

En France, le don d'organe est anonyme, gratuit et est géré par l'ABM. Il s'agit d'un « établissement public administratif de l'État placée sous la tutelle du ministère chargé de la santé, créé par la loi de Bioéthique de 2004 » (14). Cette agence est l'autorité de référence pour l'aspect médical, législatif et éthique du prélèvement d'organe solide, dont le cœur. Elle assure l'évaluation des activités médicales des équipes de transplantation et liste les centres qui ont l'autorisation d'effectuer des transplantations d'organes solides chez les adultes, comme présenté dans la *Figure 2*. Les Agences Régionales de Santé (ARS) délivrent les autorisations aux équipes de transplantation après avis de l'ABM. Il existe 22 centres autorisés à effectuer des transplantations cardiaques chez les adultes en France (9).

Figure 2 : Répartition territoriale des équipes de transplantation d'organes solides adultes autorisés en 2020 en France

Equipes de greffe adultes autorisées en 2020



Sources : Agence de la biomédecine 2021, CIAT-CSI (SRTM <http://srtm.csi.cgiar.org>) 2010

Source: Agence de la Biomédecine, 2021 (9)

Cette agence gère également la liste d'attente de greffe qui est unique et nationale et coordonne le prélèvement, la répartition et l'attribution des greffons.

Une transplantation cardiaque passe d'abord par l'inscription du patient sur la liste d'attente de greffe. Cette inscription est demandée par l'équipe de transplantation cardiaque puis elle est validée par l'ABM.

A la suite de cette inscription, l'ABM, grâce à un algorithme de répartition, va attribuer les greffons cardiaques. Elle se base sur des critères les plus objectifs possibles et réalistes, tenant compte des contraintes logistiques et géographiques.

L'algorithme de répartition se base sur un score national nommé SNAGC, Score National d'Attribution des Greffons Cardiaques. Il s'obtient en trois étapes successives et toutes les données sont entrées sur la plateforme CRISTAL, plateforme qui a été développée par l'ABM et qui est accessible à tous les professionnels de santé impliqués dans la transplantation d'organe (15).

La première étape du SNAGC commence par le calcul de l'Index de Risque Cardiaque (ICAR) (15). Ce score est compris entre 0 et 40 et est fonction du risque de décès du patient en liste d'attente. Plus le score est élevé, plus le risque de décès du patient est important. Ce risque est évalué entre autres via quatre paramètres : le recours ou non du patient à une assistance mécanique, le taux de peptides natriurétiques (Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou fragment N-terminal du proBNP (NT-proBNP)) l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) évalué par la méthode MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), ainsi que le taux de Bilirubine totale des patients. Ces paramètres biologiques évaluent respectivement la fonction cardiaque, rénale et hépatique du patient. La saisie de ces données doit être effectuée par l'équipe de transplantation cardiaque et doit être actualisée régulièrement, notamment si l'état du patient évolue.

La deuxième étape consiste à calculer le score Cardiaque Composite Brut (CCB) grâce au calcul de l'ICAR. Ce score CCB va de 0 à 1 000 : plus il est élevé, plus le patient est prioritaire sur la liste d'attente de greffe. Ce score est constitué de deux composantes : La composante adulte standard ainsi que la Composante Expert Adulte (XPCA). Le pronostic de la composante adulte standard est prédit par l'ICAR. L'XPCA, elle, correspond à une demande qui peut être accordée dans des « situations cliniques associées à un sur-risque de décès ou de sortie de liste » (15) (*Tableau 1*) et qui n'est pas pris en compte dans le calcul de l'ICAR. Cette demande est analysée par un expert. Si elle est acceptée, le patient peut obtenir d'emblée, ou avec un délai de quelques mois, jusqu'à 900 points, le positionnant « en priorité » sur la liste d'attente de greffe.

Tableau 1 : Délai d'attribution du maximum de points pour la XPCA selon la situation clinique du patient

Délai d'attribution du maximum de points pour la Composante Expert Adulte (XPCA) selon la situation clinique du patient

Situations cliniques pouvant faire l'objet d'une demande XPCA	Nombre de points max.	Délai d'attribution
Thrombose d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	immédiat
Dysfonction d'assistance circulatoire mécanique de longue durée à l'exclusion des thromboses	900	immédiat
Orage rythmique ventriculaire non contrôlé	900	immédiat
Hémorragie chez les porteurs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Infection du dispositif d'assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Contre-indication à l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique de longue durée	900	3 mois
Assistance circulatoire mécanique bi ventriculaire ou cœur artificiel total	900	3 mois

Source : Agence de la Biomédecine, 2021 (15)

La troisième étape correspond au score Cardiaque Composite Pondéré (CCP). Ce score CCP s'applique lors de la proposition du greffon cardiaque au patient. Il résulte de l'application au score CCB d'un ensemble de filtres en lien avec l'appariement donneur-receveur. Il tient compte du score CCB mais également de l'âge du donneur et du receveur, des règles de compatibilité de groupe sanguin ABO et de la morphologie du donneur et du receveur (surface corporelle et poids).

Le SNACG peut enfin être calculé et résulte d'une interaction entre le score CCP et la durée de trajet entre le lieu de prélèvement et celui de la transplantation.

Si toutes les conditions sont remplies, alors un greffon cardiaque est attribué au patient.

A la suite de la transplantation cardiaque, des traitements IS sont nécessaires pour éviter le rejet de greffe.

II. Le rejet de greffe et les traitements immunosuppresseurs

A. Rôle du système immunitaire

Le système immunitaire est un système complexe qui nous protège de diverses infections et qui joue le rôle de défenseur de notre organisme contre les éléments identifiés comme étrangers. On peut distinguer grossièrement le « soi » du « non-soi ». Le soi est défini comme faisant partie intégrante de notre organisme : il s'agit de nos propres cellules, nos propres molécules. Le « non-soi » se définit par tout élément reconnu comme étranger à notre organisme. Le système immunitaire arrive à distinguer le « soi » du « non-soi » grâce au système HLA (Human Leukocyte Antigens) qui représente une partie du génome humain situé sur le chromosome 6 et qui code pour les molécules de CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité).

Il existe deux types de CMH : le CMH de type I et le CMH de type II.

Le CMH de type I est une protéine qui se situe à la surface de toutes nos cellules nucléées et qui est chargée de petits peptides endogènes qui reflètent la composition intérieure de nos cellules. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T (LT) rencontre une de nos cellules, il reconnaît son CMH de type I et le peptide qu'il présente comme appartenant au « soi » : il ne s'attaque pas à cette cellule. A contrario, lorsqu'une cellule est défaillante, elle va présenter à sa surface des peptides défectueux : la cellule immunitaire reconnaît ce CMH et les peptides présentés comme du « non-soi » et élimine cette cellule. En somme, le CMH de type I permet au système immunitaire de reconnaître nos propres cellules et d'éliminer les cellules défaillantes, comme le sont par exemple les cellules cancéreuses.

Le CMH de type II, lui, est uniquement présent à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA), comme le sont les macrophages ou les cellules dendritiques. Ces CPA vont reconnaître des éléments extérieurs à notre organisme, les antigènes (Ag), qu'ils vont intégrer et charger sur leur CMH de type II : le LT reconnaît ces Ag comme du « non soi » et élimine l'élément étranger.

Pour éliminer les éléments reconnus comme du « non-soi », deux types de réponse immunitaire s'enchainent : la réponse immunitaire innée puis la réponse immunitaire adaptative.

La réponse immunitaire innée commence par la reconnaissance par les CPA de motifs moléculaires qui composent les Ag, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Suite à cette reconnaissance, la CPA phagocyte l'élément étranger et le découpe en petits

peptides. Ces peptides sont transportés à la surface de la CPA et sont présentés sur le CMH de type II.

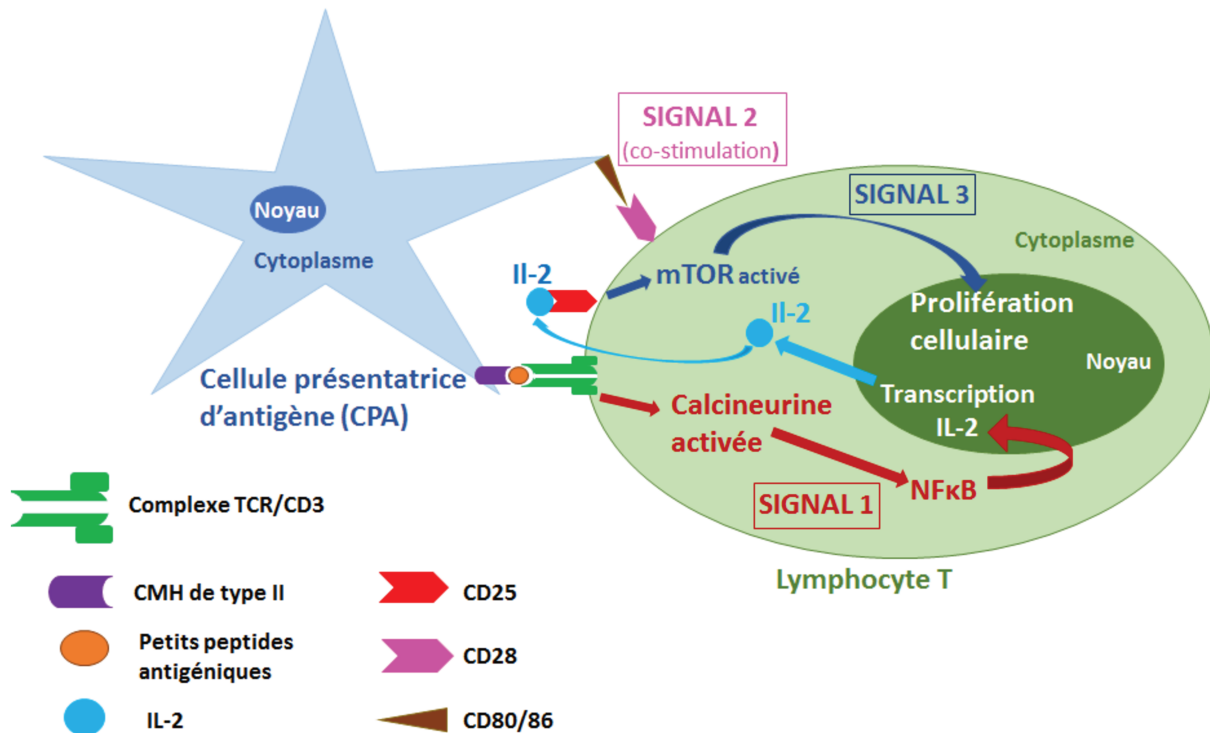
A la suite de cette première étape, la CPA va dans les ganglions lymphoïdes à la rencontre des LT afin de pouvoir les activer.

L'activation des LT nécessite trois signaux qui vont conduire à la réponse immunitaire adaptative. Nous verrons successivement le signal 1, le signal 3 qui en découle et enfin le signal 2.

Le premier signal est la reconnaissance par le T-cell receptor (TCR) du LT de l'Ag présenté par la CPA : il s'agit de la synapse immunologique. Cette reconnaissance va engendrer une cascade de signalisation qui va être transduite par le CD3, protéine associée au TCR, et qui commence par l'augmentation de calcium intra-cellulaire qui active la calcineurine, une protéine phosphatase. La calcineurine va activer à son tour le nuclear factor kappa-B (NFκB), un facteur de transcription, qui va se transloquer dans le noyau. Ce facteur de transcription transcrit des gènes, notamment celui codant pour l'interleukine-2 (IL-2) : l'IL-2 est donc produite et libérée par le LT. L'IL-2 se fixe sur les LTs sur son récepteur CD25, ce qui engendre une autre cascade de signalisation qui permet l'activation de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) : il s'agit du signal 3. Cette mTOR, une protéine kinase, va permettre la différenciation et la prolifération du LT dirigé spécifiquement contre l'élément étranger : il s'agit de l'expansion clonale et du début de la réponse immunitaire adaptative. En parallèle, et afin de compléter l'activation du LT, des signaux de co-stimulation doivent être présents : il s'agit du signal 2 et il représente l'interaction entre le CD80/86 porté par la CPA, et le CD28 présent sur le LT.

Le mécanisme d'activation des LT est résumé schématiquement dans la *Figure 3*.

Figure 3 : Cascade d'activation du lymphocyte T.



- Signal 1 = Interaction CMH – TCR/CD3
- Signal 2 = Signaux de co-stimulation (interaction CD80/86 avec le CD28)
- Signal 3 = Fixation de l'IL-2 sur son récepteur CD25

A la suite de l'activation des LT, l'immunité adaptative est initiée. L'immunité adaptative est composée de deux types d'immunités qui se complètent : l'immunité cellulaire et humorale. L'immunité cellulaire est médiée par les LT qui, une fois activés, migrent par chimiotactisme en direction de l'élément étranger et induisent son apoptose. En parallèle de ce mécanisme, l'immunité humorale se met en place grâce aux LTs. Les LTs vont permettre aux lymphocytes B (LB) de s'activer et de se différencier en plasmocytes qui vont, par la suite, produire des anticorps (Ac) dirigés spécifiquement contre l'élément étranger. Quand l'Ac rencontre l'Ag en question, il se crée alors un complexe-immun qui va induire l'apoptose de l'élément étranger et donc son élimination.

Si ce même élément étranger est présent une nouvelle fois dans notre organisme, l'immunité adaptative se met en place immédiatement et permet d'éliminer rapidement l'élément étranger précédemment rencontré.

B. Le rejet de greffe

1. Généralités

Au moment de la transplantation, on implante un organe qui n'appartient pas au patient et qui va être reconnu par le système immunitaire comme du « non-soi ». Cette reconnaissance entraîne une réponse immunitaire dirigée contre le transplant et dont les mécanismes sont similaires à ceux décrits dans la *Partie I. II. A*. Cette réponse entraîne un rejet de greffe pouvant aller jusqu'à la perte du greffon et au décès du patient. Plus la différence génétique du système HLA entre le donneur et le receveur est grande, plus le risque de rejet de greffe est important. Pour se faire, un typage HLA doit être effectué avant la transplantation chez le receveur et le donneur afin d'évaluer l'histocompatibilité, et donc la possibilité d'effectuer la transplantation ou non.

Il existe trois types de rejet en fonction du mécanisme impliqué et du délai d'apparition en post-transplantation :

- Le rejet hyper-aigu
- Le rejet aigu
- Le rejet chronique

2. Rejet hyper-aigu

Le rejet hyper-aigu se manifeste brutalement et immédiatement après la transplantation. Ce rejet est médié par l'immunité humorale qui est dû à la présence d'Ac du receveur pré-formés avant la transplantation et dirigés spécifiquement contre les allo-Ag HLA du donneur. Ces anticorps sont appelés Donor Specific Antibodies (DSA) (16). Lorsque ces Ac entrent en contact avec les allo-Ag HLA du donneur, il se forme alors un complexe-immun qui active le complément et les cellules inflammatoires, ce qui entraîne la thrombose du transplant, et donc sa perte irréversible (17).

Ce type de rejet peut être évité par la réalisation d'un « cross-match » avant la transplantation (16) : il s'agit d'un test d'histocompatibilité qui permet de détecter la présence de DSA. Si le test revient positif, il traduit alors la présence de ces Ac dirigés contre le transplant et contre-indique la transplantation : le patient ne recevra pas le transplant proposé (18). Le transplant sera alors proposé à un autre patient inscrit sur la liste d'attente de greffe et dont le cross-match ne reviendra pas positif, assurant une histocompatibilité suffisante à la survie du greffon.

3. Rejet aigu

Le rejet aigu peut survenir plusieurs jours à plusieurs années après la transplantation. Son incidence est d'environ 25 % durant la première année post-transplantation et tend à diminuer au fil du temps (19). Ce type de rejet mène à 8 % des décès 1 à 3 ans après une transplantation cardiaque (19).

Le rejet aigu se traduit par une immunisation progressive du receveur contre le greffon. Il peut être médié par l'immunité cellulaire, on parle alors de rejet aigu cellulaire, ou par l'immunité humorale qui conduit à un rejet aigu humoral.

Le rejet aigu cellulaire est le rejet le plus rencontré : il est médié par les lymphocytes T qui sont dirigés spécifiquement contre les allo-Ag HLA du donneur.

Le rejet aigu humoral, autrement nommé Rejet aigu Médié par les Anticorps (AMR), apparaît chez 15 % des patients transplantés cardiaques (16). Ce type de rejet est médié par la formation progressive d'Ac dirigés contre les Ag du donneur, que l'on nomme DSA *de novo*. Ces DSA forment un complexe immunitaire qui mène à la destruction du greffon et donc également à un rejet aigu.

Le diagnostic d'un rejet repose sur la biopsie endomyocardique (16) dont le prélèvement est envoyé à l'anatomo-cyto-pathologiste pour analyse. Ce dernier va pouvoir mettre en évidence un rejet, s'il y en a un, et le grader selon le tableau de l'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) de 1990, révisé en 2004 pour le rejet aigu cellulaire (20) et le tableau de l'ISHLT de 2013 pour le rejet aigu humoral (16). Le diagnostic d'AMR peut être complété par le dosage des DSA.

Il est à noter que ces deux types de rejet aigu, cellulaire et humoral, peuvent être réversibles s'ils sont pris en charge rapidement et peuvent se manifester conjointement ou indépendamment. En fonction du grade du rejet aigu et de la clinique du patient, une modification du traitement ou un ajout ponctuel de médicaments IS est mis en place afin d'arrêter le rejet.

4. Rejet chronique

Le rejet chronique survient plusieurs mois à plusieurs années après la transplantation, et ce, à la suite de rejets aigus ou d'infections répétés dans le temps qui entraînent une dysfonction progressive et irréversible du greffon cardiaque (18). Il n'existe pas de traitements spécifiques pour éviter la progression du rejet chronique. Le seul moyen actuel de

diminuer ce type de rejet est de réduire l'apparition des rejets aigus par un respect des cibles thérapeutiques des IS, une observance rigoureuse et un suivi rapproché du patient.

Les différents types de rejets pouvant être rencontrés à la suite d'une transplantation sont résumés dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Résumé des différents types de rejets

	REJET HYPER-AIGU	REJET AIGU	REJET CHRONIQUE
DELAI D'APPARITION	Directement en post-transplantation	Plusieurs jours à plusieurs années post-transplantation	Plusieurs mois à plusieurs années post-transplantation
IMMUNITE IMPLIQUEE	Immunité humorale	Immunité humorale ou immunité cellulaire ou mixte (humorale et cellulaire)	Immunité humorale ou immunité cellulaire ou mixte (humorale et cellulaire)
REVERSIBILITE DU REJET	Absence de rejet hyper-aigus depuis la généralisation du « crossmatch »	Réversible par mise en place de traitements spécifiques	Irréversible
PROPHYLAXIE DU REJET		Observance rigoureuse et bonne adaptation des IS Biopsies endomyocardiques régulières Dosage régulier des DSA <i>de novo</i>	Diminution de l'apparition de rejets aigus : Observance rigoureuse et bonne adaptation des IS

Afin de prévenir le rejet aigu, des traitements IS, nommés également anti-rejets, sont mis en place dès le début de la transplantation et sont à prendre à vie.

C. Les médicaments immunosuppresseurs

1. Généralités

Un immunosuppresseur est un « médicament ou un traitement capable de diminuer les réactions immunitaires de l'organisme » (21). Ces IS agissent sur les différentes étapes de la réponse immunitaire présentées dans la *Partie I. II. A.* et permettent d'éviter l'apparition d'un rejet de greffe. Ces médicaments sont donc indispensables à la survie du patient en post-transplantation cardiaque.

Nous allons décrire successivement les médicaments IS que le patient devra prendre à vie et que l'on nomme traitement d'entretien.

Nous pouvons classer ces IS en 4 classes pharmacologiques selon leur cible thérapeutique :

- Anti-calcineurines
- Inhibiteurs de mTOR
- Anti-métabolites
- Corticoïdes

2. Anti-calcineurines

Les anti-calcineurines sont des immunosuppresseurs qui inhibent le signal 1 de la cascade d'activation des LT (*Cf Partie I II. A.*) en bloquant la calcineurine.

Deux molécules appartiennent à la famille des anti-calcineurines : le Tacrolimus et la Ciclosporine. Ces deux IS sont des médicaments dits à « marge thérapeutique étroite », que l'on définit comme des « médicaments pour lesquels les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques » (22).

En ce sens, ces molécules nécessitent un « Suivi Thérapeutique Pharmacologique », autrement nommé STP. Le STP consiste à « mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité tout en minimisant le risque d'effets indésirables » (23). Il existe avec ces deux médicaments des variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles importantes qui peuvent être responsables d'une variation de concentration en IS, justifiant la réalisation régulière du STP. De plus, le STP est le seul moyen d'évaluer l'efficacité de l'immunosuppression et de s'assurer de la bonne adhésion du patient au traitement.

Les cibles sont déterminées sur les concentrations résiduelles, notées C0 ou Cmin. Ces C0 sont obtenues à partir d'un prélèvement sanguin effectué juste avant la prise des anti-calcineurines le matin. En fonction de la date de la transplantation du patient et de la co-administration avec d'autres anti-rejets, différentes cibles thérapeutiques sont déterminées. Ces cibles varient d'un centre de transplantation cardiaque à l'autre, comme présenté dans le *Tableau 3*. Des adaptations posologiques sont nécessaires afin d'obtenir une C0 comprise dans l'intervalle-cible.

Tableau 3 : Valeurs cibles C0 des anti-calcineurines au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

	VALEURS CIBLES C0 EN ng/mL AU CHU DE BORDEAUX	VALEURS CIBLES C0 EN ng/mL AU CHU DE BICHAT
TACROLIMUS SEUL	1 ^{ère} année : [9 – 10] 1 à 3 ans : [8 – 10] > 3 ans : [7 – 9]	0 à 3 mois : [10 – 15] Au fil des mois, la valeur cible tend à diminuer pour atteindre des cibles de l'ordre de [6 – 8] 1 an après la transplantation ou de [8 – 10] si le patient n'est pas sous Mycophénolate
CICLOSPORINE SEULE	1 ^{ère} année : [180 – 220] 1 à 3 ans : [150 – 180] > 3 ans : [130 – 150]	0 à 3 mois : [250 – 300] Au fil des mois, la valeur cible tend à diminuer pour atteindre des cibles de l'ordre de [100 – 150] 1 an après la transplantation
CICLOSPORINE + EVEROLIMUS	Ciclosporine [40 – 60]	Lors de l'ajout de l'Everolimus, la dose de Ciclosporine est diminuée de 80 – 90 % de sa dose initiale. La C0 de la Ciclosporine n'est souvent pas quantifiable car elle se situe en dessous du seuil de détection. En conséquence, il n'y a pas de valeurs cibles définites pour la Ciclosporine
TACROLIMUS + EVEROLIMUS	Tacrolimus [4 – 6]	Lors de l'ajout de l'Everolimus, la dose de Tacrolimus est diminuée. La C0 du Tacrolimus n'est souvent pas quantifiable car elle se situe en dessous du seuil de détection. En conséquence, il n'y a pas de valeurs cibles définites pour le Tacrolimus

Le *Tableau 4* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant du Tacrolimus utilisées en transplantation cardiaque.

Tableau 4 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant du Tacrolimus

	Tacrolimus					
Type de libération	Libération immédiate (LI)				Libération prolongée (LP)	
Voie d'administration	Intraveineux (IV)	Voie orale Per os (PO)			PO	
Nom commercial	PROGRAF®	PROGRAF®	ADOPT®	MODIGRAF®	ADVAGRAF®	ENVARUSUS®
Forme galénique	Solution injectable	Gélule	Gélule	Granulés pour suspension buvable	Gélule	Comprimé
Modalités d'administration	Perfusion IV	A prendre matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure			A prendre le matin une fois par jour avec un intervalle de 24 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure	
Dosages disponibles sur le marché	5 mg/mL	0.5 mg ; 1 mg ; 5 mg	0.5 mg ; 1 mg ; 2 mg ; 5 mg	0.2 mg ; 1 mg	0.5 mg ; 1 mg ; 3 mg ; 5 mg	0.75 mg ; 1 mg ; 4 mg
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; Risque carcinogène ; Tremblements ; Alopécie ; Hypertension artérielle (HTA) ; Néphrotoxique					
Interactions	Le Tacrolimus est substrat du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la P-glycoprotéine (PgP) (24) : . En présence d'inducteur enzymatique du CYP3A4 et/ou de la PgP (millepertuis, rifampicine, carbamazépine...) : la tacrolémie risque de baisser de manière significative (sous-dosage), entraînant une immunosuppression inefficace. . En présence d'inhibiteur enzymatique du CYP3A4 et/ou de la PgP (pamplemousse, azolés, ritonavir, pyostacine, macrolides...) : la tacrolémie risque d'augmenter de manière significative (surdosage), entraînant des effets indésirables.					

Interactions	Il convient donc de vérifier de manière systématique toutes interactions médicamenteuses et alimentaires et d'éviter, voire de proscrire, la prescription parallèle du Tacrolimus avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (et 3 mois suivant l'arrêt du médicament): BCG ; ROR ; Fièvre jaune ; Varicelle-Zona
----------------------------	--

Le *Tableau 5* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant de la Ciclosporine utilisées en transplantation cardiaque.

Tableau 5 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de la Ciclosporine

	Ciclosporine		
Type de libération	LI		
Voie d'administration	IV	PO	
Nom commercial	SANDIMMUN [®]	NEORAL [®]	NEORAL [®]
Forme galénique	Solution injectable	Capsule molle	Solution buvable
Modalités de prise	Perfusion IV	A prendre matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure	
Dosages disponibles sur le marché	50 mg/mL	10 mg ; 25 mg ; 50 mg ; 100 mg	100 mg/mL
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; Risque carcinogène ; Tremblements ; Hirsutisme ; Gingivite ; HTA ; Néphrotoxique		
Interactions	La Ciclosporine est substrat et inhibiteur du CYP3A4 et de la PgP (24): . En présence d'inducteur enzymatique du CYP3A4 et/ou de la PgP (millepertuis, rifampicine, carbamazépine...): la ciclosporinémie risque de baisser de manière significative (sous-dosage). . En présence d'inhibiteur enzymatique du CYP3A4 ou de la PgP (pamplemousse, azolés, ritonavir, pyostacine, macrolides...: la ciclosporinémie risque d'augmenter de manière significative (surdosage), entraînant des effets indésirables. Il convient donc de vérifier de manière systématique toutes interactions médicamenteuses et alimentaires et d'éviter, voire de proscrire, la prescription parallèle de la Ciclosporine avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 et de la Pgp Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (et 3 mois suivant l'arrêt du médicament)		

3. Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR sont des immunosuppresseurs qui inhibent le signal 3 de la cascade d'activation des LT (*Cf Partie I II. A.*).

Deux molécules appartiennent à la famille des inhibiteurs de mTOR : l'Everolimus et le Sirolimus. Ces deux immunosuppresseurs sont des médicaments dits à marge thérapeutique étroite et un STP est nécessaire. Le Sirolimus ne sera pas présenté ici car il n'est pas utilisé en transplantation cardiaque. Les cibles thérapeutiques de l'Everolimus sont présentées dans le *Tableau 6* et varient en fonction des centres de transplantations cardiaques.

Tableau 6 : Valeurs cibles C0 de l'Everolimus au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

	VALEURS CIBLES C0 EN ng/mL AU CHU DE BORDEAUX	VALEURS CIBLES C0 EN ng/mL AU CHU DE BICHAT
EVEROLIMUS SEUL	Non concerné : l'Everolimus est toujours associé à un anti- calcineurine	Everolimus [3 – 8] Au début de la transplantation, la cible se situe à la valeur la plus haute (aux alentours de 8) Au fil du temps, la valeur cible tend à diminuer. La plupart du temps, elle reste aux alentours de [6 – 8]. Lors de l'ajout de l'Everolimus, la dose initiale de Ciclosporine ou de Tacrolimus est diminuée. Les cibles de l'Everolimus restent aux alentours de [3 – 8]
EVEROLIMUS + CILOSPORINE	Everolimus [4 – 6]	
EVEROLIMUS + TACROLIMUS	Everolimus [4 – 6]	

Le *Tableau 7* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant de l'Everolimus utilisées en transplantation cardiaque.

Tableau 7 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de l'Everolimus

	Everolimus	
Type de libération	LI	
Voie d'administration	PO	
Nom commercial	CERTICAN®	CERTICAN®
Forme galénique	Comprimé	Comprimé orodispersible
Modalités d'administration	A prendre matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure	
Dosages disponibles sur le marché	0.25 mg ; 0.5 mg ; 0.75 mg ; 1 mg	0.1 mg ; 0.25 mg
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; Risque carcinogène ; Retard de cicatrisation (possibilité de l'instaurer uniquement 6 mois après la transplantation cardiaque); Poussées d'acné ; Aphtes ; Œdèmes ; Anémie	
Interactions	L'Évérolimus est substrat du CYP3A4 et de la PgP (24): . En présence d'inducteur enzymatique du CYP3A4 et/ou de la PgP (millepertuis, rifampicine, carbamazépine...) : la concentration sanguine en Everolimus risque de baisser de manière significative (sous-dosage). . En présence d'inhibiteur enzymatique du CYP3A4 et/ou de la PgP (pamplemousse, azolés, ritonavir, pyostacine, macrolides...) : La concentration sanguine en Everolimus risque d'augmenter de manière significative (surdosage), entraînant des effets indésirables. Il convient donc de vérifier de manière systématique toutes interactions médicamenteuses et alimentaires et d'éviter, voire de proscrire, la prescription parallèle de l'Everolimus avec des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 et de la PgP Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (et 3 mois suivant l'arrêt du médicament)	

4. Anti-métabolites

Les anti-métabolites sont des IS qui inhibent la synthèse *de novo* des nucléotides. Cette classe pharmacologique est composée de deux molécules utilisées en transplantation cardiaque : le Mycophénolate et l'Azathioprine. Le Mycophénolate inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme impliquée dans la synthèse *de novo* des nucléotides (25). L'Azathioprine est, quant à elle, un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP) qui, une fois activée, inhibe la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase, enzyme également impliquée dans la synthèse *de novo* des nucléotides.

Ces IS sont considérés comme des médicaments à marge thérapeutique étroite et nécessitent en théorie un STP par calcul de l'aire sous la courbe (ASC ou Area Under the Curve AUC). Le calcul de l'AUC nécessite 3 prises de sang effectuées le même jour à des temps différents, ce qui est contraignant et difficile à réaliser en pratique. Ainsi, peu de centres de transplantation cardiaque effectue ce STP.

En pratique, au CHU de Bordeaux, le calcul de l'AUC est effectué lors de l'initiation du Mycophénolate ou lors de changements thérapeutiques ou de problèmes de tolérance du médicament. Au CHU de Bichat, le Mycophénolate n'est pas dosé.

Le *Tableau 8* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant du Mycophénolate utilisées en transplantation cardiaque.

Tableau 8 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant du Mycophénolate

	Mycophénolate mofétil (MMF)				Mycophénolate sodique
Type de libération	LI				LI
Voie d'administration	IV	PO			PO
Nom commercial	CELLCEPT®	CELLCEPT® ou Mycophénolate mofétil générique			MYFORTIC®
Forme galénique	Poudre pour solution injectable	Gélule	Comprimé pelliculé	Poudre pour suspension buvable	Comprimé gastrorésistant
Modalités de prise	Perfusion IV	A prendre matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure			A prendre matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure
Dosages disponibles sur le marché	500 mg	250 mg	500 mg	1 g/5 mL	180 mg ; 360 mg
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; risque carcinogène ; troubles digestifs (diarrhées, nausées...) ; tératogénicité ; anémie				
Interactions	Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (et 3 mois suivant l'arrêt du médicament)				

Compte-tenu du caractère tératogène du Mycophénolate, la prescription de cette molécule est contre-indiquée chez la femme enceinte. Afin de réduire ce risque, de nouvelles recommandations portant sur la prescription et la délivrance du Mycophénolate chez les personnes en âge de procréer ont été publiées en novembre 2016 par l'ANSM (26) et ont été revues en 2018, comme suit (27):

- 2 tests de grossesse négatifs réalisés à 8 – 10 jours d'intervalle avant le début du traitement
- Contraception efficace chez les femmes en âge de procréer avant l'initiation du traitement et 6 semaines suivant l'arrêt de celui-ci.
- L'usage du préservatif chez les hommes traités associé à un mode de contraception chez leur partenaire féminine est recommandé, et ce dès l'initiation du traitement et 90 jours suivant l'arrêt de celui-ci.
- Aucun don de sperme ou de sang ne peut être effectué pendant la prise du Mycophénolate et 90 jours suivant son arrêt.
- Signature par la patiente et le prescripteur hospitalier, tous les ans, d'un formulaire d'accord de soins dont la copie devra être présentée pour obtenir chaque délivrance du médicament
- Remise aux patients du « Guide pour les patients traités par Mycophénolate »

Dès lors qu'un projet de conception est souhaité chez un patient traité par mycophénolate, il est nécessaire qu'il en fasse part à son médecin. Après évaluation de la situation, l'azathioprine, autre anti-métabolite, est le plus souvent proposé et remplace le mycophénolate. Un suivi rapproché de la grossesse devra être effectué car des cas de retard de croissance, d'accouchements prématurés ou de faibles poids à la naissance ont été rapportés en cas d'exposition in utero à l'azathioprine.

Le *Tableau 9* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant de l'azathioprine utilisées en transplantation cardiaque.

Tableau 9 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant de l'Azathioprine

	Azathioprine	
Type de libération	LI	
Voie d'administration	IV	PO
Nom commercial	IMUREL®	IMUREL® ou Génériques Azathioprine
Forme galénique	Poudre pour solution injectable	Comprimé pelliculé (sécable selon les génériques)
Modalités d'administration	Perfusion IV	A prendre 1 fois par jour le matin avec un intervalle de 24 heures entre les prises A prendre toujours de la même manière, à jeun ou avec les repas, toujours à la même heure
Dosages disponibles sur le marché	50 mg	25 mg ; 50 mg
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; Risque carcinogène ; Myélosuppression ; Troubles digestifs (diarrhées, nausées...)	
Contre-indication	Médicaments inhibiteurs xanthine oxydase (allopurinol ; febuxostat...) ; Les vaccins vivants atténués (et 6 mois suivant l'arrêt du médicament)	

Il est à noter qu'un dépistage phénotypique ou génotypique de l'activité de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) est recommandé avant l'initiation de l'azathioprine. En effet, un déficit en cette enzyme, partiel ou total, peut entraîner une myélosuppression sévère, précoce et fatale à l'initiation du traitement. Afin d'éviter ce risque, des adaptations posologiques et un suivi rapproché de la NFS sont effectués chez les patients ayant ce déficit.

5. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des médicaments qui sont utilisés dans de nombreuses pathologies. Dans notre cas, c'est leur action immunosuppressive qui nous intéresse. Pour exercer cette action, les glucocorticoïdes se lient à leur récepteur intracellulaire qui migre ensuite dans le noyau et entraîne une trans-repression du gène de l'IL-2, c'est-à-dire l'inhibition de sa transcription. Au-delà de cette action immunosuppressive recherchée, d'autres mécanismes variés et non voulus se mettent en place et sont responsables de nombreux effets indésirables.

Le *Tableau 10* regroupe les informations importantes des diverses spécialités contenant des glucocorticoïdes utilisés en transplantation cardiaque.

Tableau 10 : Médicaments utilisés en transplantation cardiaque contenant des glucocorticoïdes

	Méthylprednisolone	Prednisone	Prednisolone
Type de libération	LI		
Voie d'administration	IV	PO	
Nom commercial	SOLUMEDROL® DEPOMEDROL® Méthylprednisolone générique	CORTANCYL® Prednisone générique	SOLUPRED® Prednisolone générique
Forme galénique	Solution injectable	Comprimé (sécable ou non en fonction des génériques)	Comprimé effervescent ou orodispersible (sécable ou non en fonction des génériques)
Modalités de prise	Perfusion IV	A prendre 1 fois par jour le matin avec un intervalle de 24 heures entre les prises (si prise le soir, risque d'insomnie) A prendre avec les repas, toujours à la même heure	
Dosages disponibles sur le marché	20 mg ; 40 mg ; 120 mg ; 500 mg ; 1 g	1 mg ; 5 mg ; 20 mg	5 mg ; 20 mg
Effets indésirables les plus fréquents	Infections ; hypercholestérolémie ; diabète ; ostéoporose ; prise de poids ; œdème ; HTA ; insomnie ; ulcères gastro-duodénaux ; hémorragie digestive		
Interactions / Contre- indication	Les vaccins vivants atténués (et 3 mois suivant l'arrêt du médicament)		

III. Stratégies thérapeutiques en transplantation cardiaque **au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat**

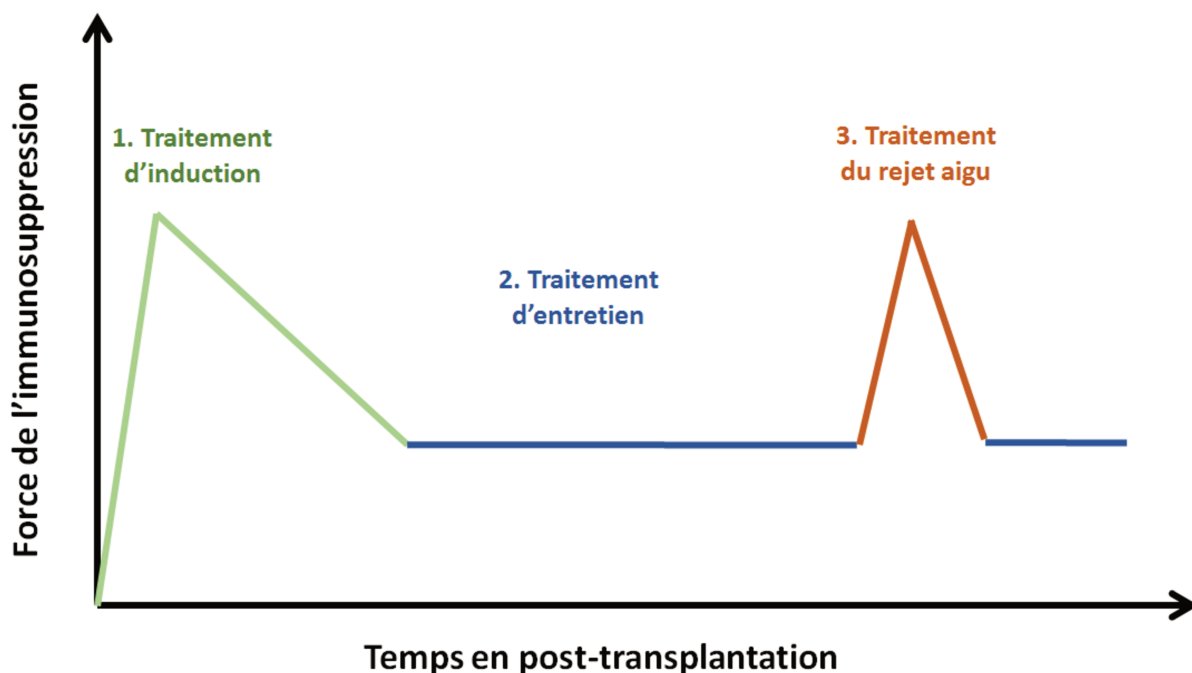
A. Généralités

La stratégie immunosuppressive est composée de trois types de traitements résumée dans le *Tableau 11*: le traitement d'induction, le traitement d'entretien et le traitement du rejet.

Directement après la transplantation, le risque de rejet est extrêmement important et nécessite en conséquence la mise en place d'une immunosuppression forte d'emblée que l'on nomme « traitement d'induction ». Au fur et à mesure des jours, le risque de rejet persiste mais son incidence diminue, ce qui permet d'utiliser des doses d'immunosuppresseurs plus faibles, laissant place au traitement d'entretien.

Malgré la mise en place de traitements IS à vie, un rejet aigu peut survenir après la transplantation. Dès lors que le diagnostic de rejet aigu, cellulaire ou humoral, est posé, le traitement du rejet est initié : il s'agit d'un traitement ponctuel administré à l'hôpital.

Tableau 11 : Stratégies immunosuppressives en fonction de l'immunosuppression souhaitée et du temps en post-transplantation



Dans notre travail, nous nous intéressons aux traitements que le patient devra gérer au quotidien. Ainsi nous n'aborderons pas en détails les traitements du rejet et le traitement d'induction. Nous développerons le traitement d'entretien qui est un traitement chronique que le patient devra intégrer dans son quotidien. Nous verrons ensuite les complications et les mesures prophylactiques associées.

B. Traitement d'entretien

Le schéma le plus classiquement retrouvé est une trithérapie immunosuppressive composée de molécules ayant différentes cibles thérapeutiques (28), comme présenté dans le *Tableau 12* : il s'agit de la thérapie immunosuppressive de première intention.

Tableau 12: *Traitement immunosuppresseur d'entretien standard*

1 Anti-calcineurine	+	1 Anti-métabolite	+	1 Glucocorticoïde
Ciclosporine PO Ou Tacrolimus PO Le choix de l'anti-calcineurine est effectué en fonction du profil du patient et de l'apparition de potentiels effets indésirables		Mycophénolate mofétil PO		Prednisone ou Prednisolone PO

Des changements thérapeutiques pourront être effectués en cas d'apparition d'effets indésirables ou d'une efficacité insuffisante. Le *Tableau 13* regroupe des exemples de changements thérapeutiques en fonction de la situation rencontrée (liste est non exhaustive).

Tableau 13: *Alternatives thérapeutiques au traitement immunosuppresseur d'entretien standard*

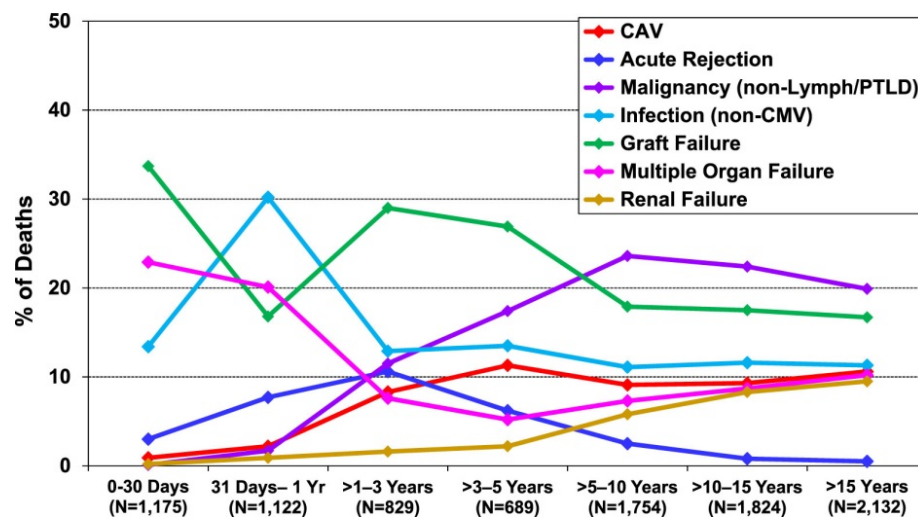
Situation rencontrée	Solution pouvant être proposée
Néphrotoxicité	Diminution ou arrêt de l'anti-calcineurine et ajout d'un inhibiteur de mTOR (Everolimus) (29)
Rejets aigus répétés	
Maladie coronaire du greffon (30)	
Néoplasie (31)	
Projet de parentalité	Diminution ou arrêt du Mycophénolate et switch pour l'Azathioprine
Diarrhées	
Infections	Diminution des doses d'immunosuppresseurs transitoirement
Hirsutisme	Arrêt de la Ciclosporine et switch pour du Tacrolimus
Effets indésirables liés aux glucocorticoïdes importants	Diminution progressive des glucocorticoïdes voire arrêt à terme

C. Prévention des complications en post-transplantation cardiaque

A la suite d'une transplantation cardiaque, de nombreuses complications peuvent être observées et peuvent conduire au décès du patient. Il convient d'identifier ces complications afin de les prévenir et d'augmenter ainsi la survie et la qualité de vie du patient.

Les causes de décès des patients transplantés cardiaques varient au fil du temps. Par exemple, au cours de la première année de transplantation, les patients décèdent le plus souvent de dysfonction du greffon, d'infections, de défaillance multi-organes ou encore de rejet aigu (32). Au fil des années, ces complications s'estompent et d'autres apparaissent, comme par exemple les cancers, les maladies rénales ou encore la maladie coronaire du greffon (*Figure 4*) (32).

Figure 4 : Causes de décès dans le temps en post-transplantation cardiaque



CAV= Coronary Allograft Vasculopathy

Source: ISHLT, rapport de 2015 (32)

Nous pouvons classer ces complications selon leurs causes :

- Liées à la transplantation en elle-même : dysfonction du greffon, rejet de greffe ou encore maladie coronaire du greffon.
- Liées aux effets indésirables des IS : infections ; développement de cancers et maladie rénale.

Deux effets indésirables sont communs à tous les IS, il s'agit du :

- Risque infectieux, c'est-à-dire une sensibilité accrue aux infections par baisse des défenses immunitaires.
- Risque carcinogène, c'est-à-dire un risque accru de développer des cancers (cancers dermatologiques ; pulmonaires ; lymphomes...) par baisse du contrôle immunitaire, ne permettant plus d'éliminer les cellules anormales de notre organisme.

D'autres effets indésirables spécifiques à certaines classes pharmacologiques peuvent survenir également (*Cf Partie I. II. C.*).

Afin de prévenir la survenue de ces effets indésirables, il convient de mettre en place des mesures prophylactiques. Les mesures prophylactiques peuvent être des traitements médicamenteux, la surveillance de certains paramètres et des conseils donnés aux patients.

Il semble important que le patient comprenne l'intérêt des traitements prophylactiques qui lui sont prescrits et suivent les conseils délivrés.

Les complications pouvant être retrouvées en post-transplantation ainsi que les mesures prophylactiques associées sont résumées dans le *Tableau 14*.

Tableau 14 : Complications en post-transplantation cardiaque et mesures prophylactiques

Complications post- transplantation	Surveillance	Conseils et traitements médicamenteux prophylactiques
Rejet aigu de greffe	Dosage des traitements IS Dosage des DSA Biopsie endomyocardique Échographie à la recherche de signes de dysfonction du greffon cardiaque	Observance rigoureuse et bon équilibre des IS: Prise à heure fixe, toujours de la même manière, respecter l'intervalle d'administration Proscrire l'automédication à cause des nombreuses interactions médicamenteuses Éviction de certains produits de l'alimentation qui sont contre-indiqués avec la prise d'IS : pamplemousse et millepertuis par exemple
Infections	A chaque venue en Hôpital de jour (HDJ) : • PCR Cytomégalo virus (CMV) et Virus d'Epstein-Barr (EBV) • Sérologie de l'Aspergillose et recherche d'Ag aspergillaire • Numération formule sanguine (NFS) • Dosage de la Protéine C Réactive (CRP) Électrophorèse des protéides, tous les 6 mois, à la recherche d'une hypogammaglobulinémie	Savoir reconnaître les signes d'infection : Fièvre persistante > 24 h, diarrhées, toux... Éviter le contact avec des personnes malades, et port d'un masque selon les situations rencontrées Vaccins à jour, mais attention à ne pas utiliser de vaccin vivant atténué Prophylaxie par Amoxicilline en cas de soins dentaires (même détartrage) Prophylaxie médicamenteuse mise en place en fonction du statut sérologique du patient (<i>Tableau 15</i>)

Néoplasie	Radio pulmonaire à chaque venue (détection cancer pulmonaire) Consultation tous les ans : dermatologue (cancer de la peau), gynécologue (cancers du sein, de la sphère gynécologique) Dosage PSA tous les ans pour les hommes (cancer de la prostate) Scanner du corps tout entier tous les 3 ans (vue d'ensemble)	Éviter l'exposition au soleil (prévention du cancer de la peau): • Ne pas s'exposer aux heures de plein soleil de 11 h à 16 h • Se protéger en utilisant une crème solaire indice 50 • Porter des vêtements longs
Dyslipidémie et développement d'athérome	Coronarographie* à 1 an post-transplantation puis tous les 3 ans	Alimentation équilibrée
Maladie coronaire du greffon	Echo-doppler tous les 3 ans Bilan lipidique à chaque venue en HDJ	Mise en place d'un traitement par statine systématique
Ostéoporose cortisonique	Ostéodensitométrie tous les 3 ans	Supplémentation vitamino-calcique (calcium + vitamine D) en systématique
Diabète cortico-induit	Contrôle HbA1c tous les 3 mois	Alimentation équilibrée
Saignements digestifs	-	Inhibiteur de pompe à protons systématique
Hypertension artérielle HTA	Surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque	Règles hygiéno-diététiques (réduction consommation sel, activité physique régulière, alimentation équilibrée) Traitement anti-HTA si besoin
Insuffisance rénale	Contrôle de la fonction rénale à chaque venue en HDJ	Pas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et bonne hydratation

*Le cœur d'un patient transplanté cardiaque n'est plus innervé. Ainsi, les douleurs d'angor ne sont pas perçues. De part cette non innervation, le rythme cardiaque d'un patient transplanté cardiaque repose sur l'activité automatique électrique du cœur imposé par le nœud sinusal. Ainsi, en l'absence de traitements, le patient se trouve en tachycardie au repos, augmentant sa tension artérielle.

La prise en charge des patients transplantés cardiaques en termes de prophylaxie anti-infectieuse est centre-dépendant comme le montre le *Tableau 15*.

Tableau 15 : Traitements prophylactiques anti-infectieux au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

	Stratégie prophylactique anti-infectieuse au CHU de Bordeaux	Stratégie prophylactique anti-infectieuse au CHU de Bichat
Prévention de l'infection au CMV(33)	Dépend du statut virologique du patient : D + / R + ou D - / R + ou D + / R - : ROVALCYTE® Valganciclovir 900 mg/jour pendant 3 à 6 mois D - / R - : Pas de traitement	Dépend du statut virologique du patient : D + / R + ou D - / R + : Surveillance rapprochée par PCR et mise en place de ROVALCYTE® Valganciclovir 900 mg/jour pendant 3 mois uniquement si la charge CMV > 10 000 copies D + / R - : ROVALCYTE® Valganciclovir 900 mg/jour pendant 3 mois D - / R - : Pas de traitement
Prévention de l'infection au HSV	En systématique si pas de prise de ROVALCYTE® Valganciclovir : ZELITREX® Valaciclovir 500 mg x 2 /jour pendant 3 à 6 mois	En systématique si pas de prise de ROVALCYTE® Valganciclovir : ZELITREX® Valaciclovir 500 mg x 2 /jour pendant 1 mois

Prévention de la pneumocystose	Systématique : BACTRIM FORTE® Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole / Triméthoprine) 800 mg/160 mg 1 cpr x 3/semaine (lundi ; mercredi et vendredi) pendant 6 mois + Supplémentation en acide folique 5 mg x 1 cpr /jour systématique (prévention de l'hématotoxicité du Cotrimoxazole) Alternatives en cas de CI ou d'EI : • WELLVONE® Atovaquone suspension buvable : 750 mg x 2 /jour ou • PENTACARINAT® Pentamidine en aérosol : 300 mg x 1 /mois	Systématique : BACTRIM® Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole / Triméthoprine) 400 mg/80 mg x 1 cpr/jour à continuer à vie + Supplémentation en acide folique 5 mg x 1 cpr/jour systématique Alternative en cas de CI ou d'EI : Prise en charge similaire au CHU de Bordeaux
Prévention des infections fongiques	En systématique : FUNGIZONE® Amphotéricine B 10 % sol. buv. 1 cuillère à café par jour pendant 3 mois (décontamination digestive) + AMBISOME® Amphotéricine B inhalé en aérosol 25 mg trois fois par semaine (lundi ; mercredi et vendredi) le temps de l'hospitalisation en post-transplantation	En systématique : FUNGIZONE® Amphotéricine B 10 % sol. buv. 1 cuillère à café x 3/jour pendant au moins 1 mois (décontamination digestive)

D + = Sérologie du donneur positive ; R + = Sérologie du receveur positive ; D - = Sérologie du donneur négative ; R - = Sérologie du receveur négative

IV. Intervenants et interventions autour du médicament

A. Généralités

La prise en charge du patient transplanté cardiaque impose la prise de nombreux médicaments et un suivi très rapproché tout au long de sa vie. S'agissant d'un traitement chronique, il semble primordial que le patient en ait une bonne connaissance et en comprenne l'intérêt afin qu'il puisse l'intégrer dans son quotidien. A l'heure actuelle, différentes interventions ciblées sur le médicament peuvent être conduites afin d'améliorer la prise en charge médicamenteuse du patient et son autonomie. Nous allons voir successivement les entretiens pharmaceutiques, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) ainsi que le rôle de l'infirmier de coordination et du patient-expert.

B. Entretien pharmaceutique

Selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), un entretien pharmaceutique fait partie intégrante du parcours de soin du patient et est une activité de Pharmacie Clinique. La Pharmacie Clinique se définit comme une « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins » (34).

L'entretien pharmaceutique est « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » (35). Selon la SFPC, il est intéressant de mettre en place des entretiens pharmaceutiques lors de l'initiation de nouveaux traitements et dans le cadre de médicaments à marge thérapeutique étroite, comme le sont les IS (35). Ces entretiens permettent de consolider les connaissances, d'améliorer l'observance des patients et tendent à les rendre plus autonomes dans la gestion de leurs traitements.

Cet entretien est individuel et doit avoir une durée limitée, souvent de l'ordre de 30 à 60 minutes et un compte-rendu de celui-ci doit être intégré au dossier du patient.

Il se construit selon des objectifs prédéfinis qui sont adaptés au patient. Il est structuré et suit les étapes suivantes (35) :

- Faire connaissance avec le patient et évaluer son autonomie en vie quotidienne
- S'assurer de la capacité du patient à participer à l'entretien
- Établir la liste des traitements
- Repérer les problèmes pharmacothérapeutiques via une expertise clinique
- Évaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie (adhésion au traitement, automédication, alimentation etc...)
- Évaluer les connaissances et compétences du patient
- Repérer les besoins/freins et la motivation du patient
- Améliorer la gestion des effets indésirables
- Évaluer la bonne compréhension des informations transmises
- Tracer l'activité
- Communiquer et transmettre aux autres professionnels de santé

Plusieurs services de transplantation ont évalué l'impact de la réalisation d'entretiens pharmaceutiques portant sur les IS dans leur service. Cette évaluation s'intéressait à l'amélioration de l'observance et de la qualité de vie des patients transplantés.

Joost et al. (36) a comparé une prise en charge standard des patients transplantés rénaux à une prise en charge standard accompagnée de l'intervention d'un pharmacien hospitalier dans le parcours de ces patients. La prise en charge standard consistait en un entretien infirmier d'une heure sur les médicaments, une consultation médicale et la remise au patient d'un document manuscrit. L'intervention pharmaceutique consistait en trois entretiens pharmaceutiques individuels effectués auprès du patient directement en post-transplantation. Ces entretiens portaient sur les mécanismes du rejet, l'intérêt et les modalités de prise des IS, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et l'intérêt des traitements prophylactiques. Cette étude met en évidence que la réalisation d'entretiens pharmaceutiques structurés au sein d'un service de transplantation rénale améliore l'adhésion du patient au traitement et sa qualité de vie (baisse de l'apparition des EI, satisfaction du patient, capacité à réagir face à des situations de la vie courante) par rapport à une prise en charge standard.

De la même manière, *Chisholm-Burns et al.* (37) montre également que l'intervention d'un pharmacien hospitalier améliore l'observance du patient transplanté rénal par rapport à une prise en charge standard. Ces entretiens pharmaceutiques améliorent également la qualité

de vie des patients transplantés rénaux (diminution des EI et satisfaction de la qualité des soins), et diminue les dépenses de soin par rapport à une prise en charge standard.

Sam et al. (38) a effectué une revue de la littérature portant sur l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés par l'intégration d'un pharmacien hospitalier au sein du service de transplantation. Il met aussi en évidence que ce dernier améliore l'observance des patients transplantés et diminue les coûts, la morbidité et les erreurs médicamenteuses.

Au sein du CHU de Bordeaux, des entretiens pharmaceutiques sont effectués depuis plusieurs années chez les patients transplantés rénaux, hépatiques et pulmonaires. Ces entretiens sont au nombre d'un ou de deux suivant le type de transplantation et abordent différentes thématiques autour du traitement immunosuppresseur, à savoir : l'intérêt, le nom et les modalités de prise des traitements IS, le dosage des IS, la prévention de l'apparition des EI et les conduites à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements. Le pharmacien hospitalier donne également des conseils d'organisation au patient et effectue des mises en situation afin qu'il sache réagir face à des événements de la vie courante (voyage, exposition au soleil, gérer son stock de médicaments etc...). *Chambord et al. (39)* a montré que les patients transplantés rénaux ayant reçu un entretien pharmaceutique au CHU de Bordeaux avaient de meilleures connaissances que les patients ayant reçu une prise en charge standard.

Malheureusement, bien que ces données mettent en évidence que le pharmacien hospitalier participe à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés, elles portent principalement sur la transplantation rénale : il y a très peu d'études effectuées sur les patients transplantés cardiaques.

C. Éducation thérapeutique du patient

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est un « processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient » (40).

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient, de sa qualité de vie et de son autonomie. L'HAS préconise que l'ETP soit réalisé par une équipe multi-professionnelle ayant suivi une formation de 40 heures à l'ETP (41).

Cette équipe peut être composée de médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues, patients-experts et diététiciens. Cette approche pluridisciplinaire large permet de répondre au mieux aux besoins des patients et s'effectue en 4 étapes (40) :

1. Élaborer un diagnostic éducatif : Il permet d'identifier les besoins et les attentes du patient.
2. Définir un programme personnalisé d'ETP : Il permet de formuler les compétences du patient à acquérir, en relation avec son diagnostic éducatif.
3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP, le plus souvent collectives, de 3 à 8 patients, et d'une durée d'environ 45 minutes. Ces séances sont, la plupart du temps, multiples et permettent l'échange d'expériences entre patients. Le contenu et les outils utilisés peuvent être variés : Jeux de rôle, mises en situation, brochures etc...
4. Réaliser une évaluation individuelle : Elle permet de faire le point avec le patient sur les compétences acquises lors du programme d'ETP.

Des études récentes ont montré l'efficacité de ces programmes notamment chez les patients atteints d'asthme et de diabète de type 1 (40).

En transplantation cardiaque, plusieurs centres ont initié des programmes d'ETP, comme par exemple le CHU de Bichat. Malheureusement, bien que cette pratique se démocratise de plus en plus en France, très peu de données dans la littérature sont disponibles chez les patients transplantés cardiaques.

D. Infirmier de coordination

Un infirmier de coordination (IDEC) « organise son travail en fonction des demandes et des besoins des patients en situation complexe » (42). L'IDEC assure des fonctions transversales en coordonnant le parcours de soins entre le patient, ses proches et les professionnels de santé.

D'après le décret n°2007-1257 du 21 août 2017 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de transplantations d'organes, l'effectif du service de transplantation doit comprendre au moins un infirmier « assurant la coordination du parcours de soins du patient » (43). L'IDEC en transplantation a un rôle essentiel d'information, d'accompagnement et de soutien tout au long du suivi du patient (43). Il peut également participer à l'ETP après avoir effectué 40 heures de formation.

Au CHU de Bordeaux, une IDEC est présente en HDJ de transplantation cardiaque. Le patient transplanté cardiaque étant suivi tout au long de sa vie en HDJ, le rôle de l'IDEC est primordial car il s'agit d'une des personnes référentes de l'équipe de transplantation cardiaque. Elle joue un rôle indispensable en participant au suivi des patients et en leur délivrant des informations essentielles sur leurs traitements.

E. Patient-expert

Les besoins et le ressenti du patient en post-transplantation cardiaque ne sont « qu'imparfaitement pressentis par les soignants » (44). En conséquence, selon la loi HPST 2009, il paraît important d'intégrer dans les services des patients-experts (45). Un patient-expert est « une personne atteinte d'une maladie chronique et qui a une volonté de s'impliquer auprès d'autres personnes atteintes de cette même maladie. Il s'agit d'une personne expérimentée qui a acquis et développé des connaissances expérientielles et médicales sur sa maladie » (46). Dans notre cas, ils ont une expérience commune aux patients transplantés (vécu, médicaments, parcours par exemple) et permettent de mettre en lumière leurs attentes auprès de l'équipe médicale.

De par leurs expériences, ils aident à la construction de programmes d'ETP et peuvent y être intégrés après la réalisation de 40 heures de formation. Au cours d'un programme d'ETP, ils échangent avec les autres patients sur leurs expériences et renforcent leur prise en charge aux côtés de l'équipe de transplantation.

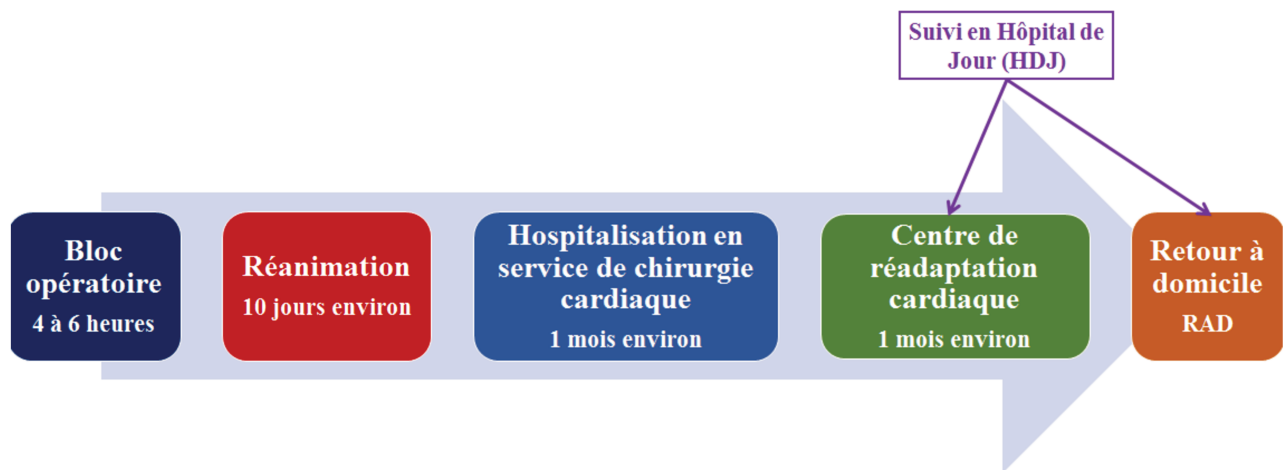
Au CHU de Bichat, un patient expert est présent et participe au programme d'ETP. Il joue un rôle essentiel de médiateur entre les patients et le personnel médical et permet d'aborder certaines thématiques auxquelles les soignants n'auraient pas pensé.

V. Parcours du patient transplanté cardiaque

A. Généralités

Après une transplantation cardiaque, le patient est suivi par l'équipe médicale tout au long de sa vie. Le parcours standard du patient transplanté cardiaque est résumé dans le *Figure 5*, chronologiquement et en l'absence de complications.

Figure 5 : Parcours général du patient transplanté cardiaque en l'absence de complications



Certaines variabilités dans la prise en charge des patients peuvent être observées en fonction des centres de transplantation. Nous allons voir l'exemple du CHU de Bordeaux puis celui du CHU de Bichat, deuxième centre de transplantation cardiaque en France.

B. Au CHU de Bordeaux

Le CHU de Bordeaux est le seul centre de transplantation cardiaque en Nouvelle-Aquitaine. Environ 30 transplantations cardiaques y sont effectuées par an et 280 patients y sont suivis.

Le patient transplanté cardiaque au CHU de Bordeaux suit le parcours précédemment cité. Lors de son hospitalisation dans le service de chirurgie cardiaque au 5^{ème} étage de l'Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, le patient reçoit pour la première fois des informations sur ses traitements immunosuppresseurs. Ces informations sont délivrées par l'ensemble de l'équipe médicale, médecins, infirmiers et aides-soignants, et portent sur la reconnaissance visuelle des médicaments immunosuppresseurs, la compréhension de leur intérêt et leurs modalités de prise (horaires fixes, intervalle d'administration, à prendre toujours de la même manière). Ces informations sont données en s'appuyant sur l'ordonnance du patient.

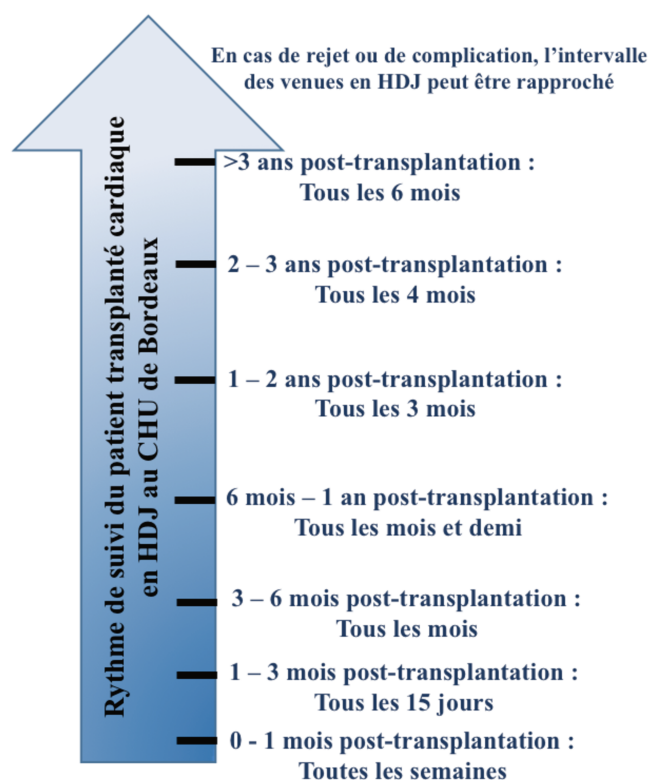
A la sortie d'hospitalisation au CHU, le patient est transféré dans un centre de réadaptation cardiaque, un soin de suite et de réadaptation (SSR), à la Clinique Korian Château-Lemoine à Cenon. Dans ce SSR, les patients transplantés cardiaques reçoivent spécifiquement un entretien individuel avec un diététicien et participe à des ateliers collectifs portant sur l'activité physique et la gestion du stress. Pendant leur séjour en SSR, les patients ne reçoivent pas d'informations supplémentaires sur leurs médicaments et ne sont pas autonomes dans la prise de leurs traitements.

Quinze jours après l'admission en SSR, le patient vient pour la première fois en HDJ de transplantation cardiaque au CHU de Bordeaux et reçoit des informations complémentaires sur ses traitements. En effet, l'infirmière coordinatrice d'HDJ de transplantation cardiaque de l'hôpital Haut-Lévêque effectue un entretien infirmier individuel (47). Durant cet entretien, l'infirmière explique au patient l'intérêt de ses traitements et du dosage des IS. Elle lui apprend à reconnaître ses traitements et les conduites à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements. L'éviction du pamplemousse de l'alimentation est également évoquée ainsi que l'automédication. A la fin de l'entretien, un dépliant « immunosuppresseur », créé par la Pharmacie et approuvé par les équipes de transplantation du CHU de Bordeaux, est remis au patient : il résume les informations données lors de l'entretien (*Annexe 1*).

Par la suite, le patient est vu par un cardiologue en consultation avec lequel il va pouvoir évidemment échanger sur les nouveaux traitements mis en place et les difficultés rencontrées en post-transplantation cardiaque.

Environ 5 à 8 patients transplantés cardiaques sont vus chaque jour en HDJ de transplantation cardiaque. La fréquence des HDJ est rythmée par les biopsies endomyocardiques : le suivi est d'abord très rapproché en post-transplantation car le risque de rejet est très important, puis si le patient ne présente pas de complications, les venues sont, au fil des mois et des années, espacées dans le temps, comme le montre la *Figure 6*.

Figure 6 : Rythme des venues du patient transplanté cardiaque en HDJ au CHU de Bordeaux



Les rendez-vous en HDJ sont toujours structurés de la même manière : Les patients arrivent entre 7 heures et 8 heures du matin. Ils effectuent successivement plusieurs examens : un bilan biologique pour le dosage de leurs traitements IS (détermination de la C0) ; un bilan biologique de contrôle ; une biopsie endomyocardique à la recherche de rejet aigu ; une radio pulmonaire ; un ECG ; une prise de leur tension artérielle et une échographie cardiaque à la recherche de signes de dysfonction du greffon. A la fin des examens les patients ont une consultation avec le cardiologue.

Lors de la consultation, le cardiologue fait la synthèse des examens médicaux effectués, s'assure du bon équilibre des traitements IS et veille à l'apparition potentielle de complications ou encore de rejet de greffe. Il veille également à ce que le patient effectue les examens complémentaires (coronarographie, ostéodensitométrie...) ainsi que les autres consultations médicales (dermatologue, gynécologue etc...) qui ne sont pas effectués lors des venues en HDJ mais qui font partie intégrante du suivi du patient transplanté cardiaque. En plus du cardiologue, l'infirmière coordinatrice de transplantation cardiaque est présente pour répondre aux questions du patient.

C. Au CHU de Bichat – Claude-Bernard, AP-HP

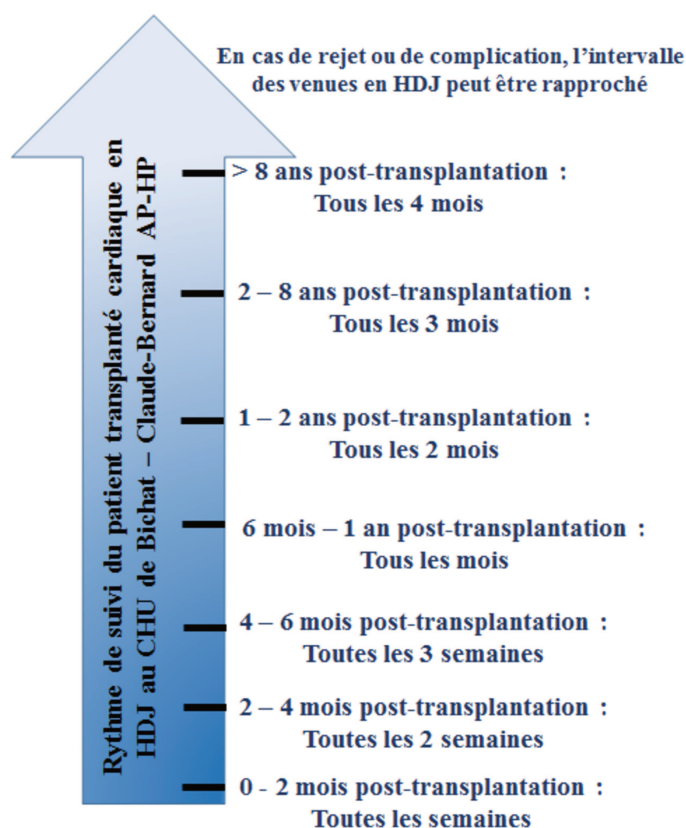
Le CHU de Bichat – Claude-Bernard AP-HP est le deuxième centre de transplantation cardiaque en France. Environ 40 transplantations y sont effectuées par an et 281 patients y sont suivis.

Le parcours du patient transplanté cardiaque au CHU de Bichat ressemble à celui du CHU de Bordeaux. En effet, les premières informations sur les médicaments sont sensiblement les mêmes que celles délivrées au CHU de Bordeaux : elles sont données lors de l'hospitalisation en service de chirurgie cardiaque, après la réanimation.

Comparativement au CHU de Bordeaux, il existe différents centres de réadaptation : à Evequemont, Taverny, à l'Hôpital Lariboisière par exemple. Certains de ces centres disposent de programme d'ETP ou encore d'ateliers de paroles : les patients ne reçoivent donc pas exactement la même prise en charge en fonction du centre de réadaptation.

La fréquence des venues du patient en HDJ de transplantation cardiaque est rythmée par les biopsies endomyocardiques et est présentée dans la *Figure 7*.

Figure 7 : Rythme des venues du patient transplanté cardiaque en HDJ de transplantation cardiaque du CHU de Bichat



Environ 8 à 10 patients transplantés cardiaques sont vus chaque jour en HDJ de transplantation cardiaque. La chronologie et la nature des examens médicaux qui y sont effectués sont les mêmes qu'au CHU de Bordeaux.

Il n'y a pas d'infirmière coordinatrice en HDJ mais un programme d'ETP nommé Atout'cœur existe. Ce programme a été initié en septembre 2021 et a été construit en collaboration avec des cardiologues, des infirmières formées à l'ETP, un patient-expert et une assistante sociale. Il a actuellement été réalisé auprès de 15 patients transplantés cardiaques. Malheureusement, le programme est momentanément suspendu par manque de personnel, mais sera repris dès que possible.

Ce programme est composé d'un atelier avec un diététicien, un autre avec une assistante sociale et de deux ateliers « médicaments » qui sont effectués à 1 mois d'intervalle. En période de COVID, 4 patients maximum pouvaient participer à chaque atelier.

Le premier atelier médicament est intitulé « Vivre avec ses médicaments dans le cadre de la transplantation cardiaque » et a pour objectif de rendre le patient plus autonome dans son quotidien (organisation dans la prise des traitements, comprendre l'intérêt des IS et savoir réagir face à des situations de la vie courante). L'atelier est conduit par une infirmière formée à l'ETP et un patient-expert et dure 1h15 dont 15 minutes de pause. Une première question est posée à l'ensemble des participants « Pourquoi portez-vous ce prénom ? » et a pour but de « briser la glace » et d'installer un climat de confiance et de proximité entre les patients et les animateurs de l'atelier.

Par la suite, des photos issues du photolangage sont exposées aux patients : ils choisissent une ou deux photos qui expriment le retentissement des médicaments sur eux. Chaque patient commente son choix et l'animateur fait une synthèse, montrant la diversité des représentations que chacun peut avoir vis-à-vis des médicaments.

Les participants sont ensuite scindés en deux groupes et répondent à tour de rôle à des questions d'un « jeu-quizz ». Ce jeu est composé de mises en situation de la vie courante et porte sur les interactions médicamenteuses, l'organisation dans la prise des traitements, la survenue d'effets indésirables et les conduites à tenir en cas de vomissements ou d'oubli de prise. Chaque réponse est commentée par les animateurs de l'atelier et une synthèse est effectuée. A la fin de l'atelier, les animateurs remettent aux patients un document-papier résumant le contenu de l'atelier n°1.

Le second atelier médicament est intitulé « Comprendre son traitement et gérer les effets indésirables » et a pour objectif de rendre le patient capable d'identifier les différentes classes thérapeutiques, les indications de chaque médicament ainsi que leurs modalités de

prise (posologies et adaptation) et leurs effets indésirables. Cet atelier est réalisé par les mêmes animateurs et a la même durée que le premier. L'atelier commence par la disposition sur la table de conditionnements de médicaments anti-rejets et prophylactiques. Les patients doivent retrouver leurs médicaments à l'aide de leur ordonnance. L'animateur demande ensuite à tour de rôle l'indication de chacun de leurs médicaments ainsi que les effets indésirables qui peuvent y être associés. L'animateur répond et commente chaque réponse.

Les participants sont ensuite scindés en deux groupes et répondent à des questions d'un « jeu-quizz » portant sur les classes thérapeutiques, les effets indésirables et les traitements prophylactiques. A la fin de l'atelier une synthèse des réponses est effectuée et un document-papier portant sur les effets indésirables est remis aux patients.

D. Résumé du parcours du patient au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard AP-HP

Le parcours général et le nombre de patients transplantés cardiaques suivis au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard AP-HP sont similaires. Les informations délivrées sur les médicaments IS sont sensiblement les mêmes. Seul le dosage des IS n'est pas évoqué de manière précise auprès des patients au CHU de Bichat.

Au-delà de la prise en charge standard du patient par les équipes de transplantation cardiaques (consultation avec le cardiologue, examens médicaux réalisés), les informations ne sont pas délivrées de la même manière entre les deux hôpitaux :

- Au CHU de Bordeaux, les informations sont délivrées à tous les patients par l'infirmière coordinatrice d'HDJ de transplantation cardiaque lors d'entretiens individuels.
- Au CHU de Bichat, les informations sont délivrées à certains patients lors du programme d'ETP qui est composé de plusieurs ateliers collectifs. Les autres patients n'ont pas d'entretiens spécifiques sur les médicaments.

**PARTIE 2 : Mise en place d'entretiens
pharmaceutiques dans un service de
transplantation cardiaque**

I. Attentes et difficultés rencontrées par les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat – Claude-Bernard, AP-HP

A. Introduction

Les patients transplantés cardiaques prennent en moyenne 10 prises de médicaments par jour, on parle alors de polymédication (48). La polymédication correspond à la prescription d'un traitement avec au moins 5 DCI différentes (49).

Le patient transplanté cardiaque peut avoir des difficultés à intégrer dans son quotidien les médicaments qu'il devra prendre à vie (50). Ce traitement est responsable de nombreux effets indésirables qui peuvent avoir une influence négative sur la prise rigoureuse des médicaments (48). Pourtant, une bonne observance, c'est-à-dire « l'adéquation entre une prescription et le comportement effectif du patient » (51), est nécessaire. Le terme « observance » est beaucoup utilisé dans la littérature mais on lui préfère le terme « d'adhésion thérapeutique » qui ajoute la notion de participation active du patient dans sa prise en charge (48). Plusieurs études ont montré qu'une mauvaise adhésion aux traitements IS est responsable d'une augmentation de rejet de greffe (52), de la maladie coronaire du greffon (52), de la mortalité et du coût de la prise en charge du patient (53).

Contrairement aux représentations de beaucoup de soignants (54), une bonne connaissance des traitements n'est pas systématiquement corrélée à une meilleure adhésion thérapeutique (55). Cela dit, une bonne connaissance des traitements (modalités de prise, conduites à tenir en cas de vomissements ou d'oublis, organisation dans la prise des médicaments) permettrait aux patients transplantés cardiaques d'être plus autonomes dans la gestion de leurs traitements et de devenir acteur de leur santé (56).

Montagnat-Tatavin et al. (44) a mis en évidence que les « préoccupations des patients transplantés cardiaques ne sont qu'imparfaitement pressenties par les soignants ». Dans le but de mieux cerner leurs réels attentes et besoins, il semble primordial d'aller directement à leur rencontre et d'échanger avec eux sur les difficultés qu'ils ont rencontrées dans leur parcours.

La réalisation d'un stage de Pharmacie Clinique en cardiologie au CHU de Bordeaux et d'un autre en transplantation cardiaque au CHU de Bichat – Claude – Bernard, AP-HP a été l'occasion d'aller à la rencontre des équipes de transplantation cardiaque et des patients transplantés cardiaques et de recueillir des données dans ces deux hôpitaux.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les attentes et les difficultés rencontrées par les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux et au CHU de

Bichat et de faire un état des lieux de leur observance et de leurs connaissances médicamenteuses.

B. Matériels et méthodes

1. Généralités

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale qui a été effectuée de mars à août 2022 au CHU de Bordeaux et de juin à août 2022 au CHU de Bichat – Claude-Bernard AP-HP.

2. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient transplanté cardiaque adulte au moment de l'étude
- Patient suivi en HDJ de transplantation cardiaque au CHU de Bordeaux ou au CHU de Bichat
- Patient pouvant lire, écrire et comprendre la langue française
- Patient ne présentant pas de troubles mnésiques
- Patient en capacité physique et mentale de recevoir les informations de l'étude

3. Aspects éthiques

Après explication de l'objectif de notre étude et de l'obtention du consentement oral des patients et des deux équipes de transplantation cardiaque, les données ont été collectées, anonymisées et analysées de manière confidentielle en attribuant un numéro d'identification à chaque patient dans un environnement adéquat en termes de sécurité des données et des communications.

4. Recueil de données

Deux questionnaires étaient remis en HDJ de transplantation cardiaque par l'infirmière coordinatrice au CHU de Bordeaux et par un interne en Pharmacie au CHU de Bichat. Les questionnaires étaient remplis individuellement et sans aides extérieures.

Les questionnaires portaient sur :

- L'observance, évaluée par le questionnaire standardisé de Girerd (57) sur 6 points (*Annexe 2*). Chaque réponse « Oui » à la question équivalait à 1 point et permettait d'obtenir des scores d'observance qui établissaient le niveau d'observance des patients, comme suit :
 - Bonne observance = 0 point
 - $1 \text{ point} \leq \text{Non-observance mineure} \leq 2 \text{ points}$
 - Non-observance majeure ≥ 3
- La connaissance des traitements, évaluée grâce à un questionnaire réalisé par la Pharmacie du CHU de Bordeaux et validé avec le service de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux (*Annexe 3*). Il était présenté sous forme de QCM sur 20 points et comportait 9 questions. Les points attribués pour chaque question sont détaillés dans l'*Annexe 4*. Un score élevé était corrélé à une bonne connaissance des traitements, et inversement.

Les patients transplantés cardiaques du CHU de Bichat bénéficiaient par la suite d'un entretien réalisé par un interne en Pharmacie. L'entretien était semi-directif et utilisait un questionnaire « ressenti-patient » créé et validé par la Pharmacie et l'équipe de transplantation cardiaque du CHU de Bichat. Le contenu du questionnaire est détaillé dans l'*Annexe 5*. L'entretien portait sur le ressenti du patient en post-transplantation et était effectué dans un espace confidentiel dans un des bureaux de l'HDJ de transplantation cardiaque au CHU de Bichat. Le verbatim de ces entretiens a été retranscrit.

Un entretien était conduit par l'interne en Pharmacie auprès du patient expert. L'entretien portait sur notre projet de mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez les patients transplantés cardiaques. Ses conseils sur la construction de ces entretiens et son verbatim ont été retranscrits.

Les données personnelles et médicales des patients (sexe, âge, indication et date de la transplantation) ont été recueillies à partir de leur dossier médical provenant du logiciel DxCare® au CHU de Bordeaux et ORBIS® au CHU de Bichat.

5. Analyse des données

Les données recueillies au cours de notre étude ont été synthétisées et analysées dans le logiciel Excel®.

Les valeurs quantitatives ont été comparées par le test-non paramétrique de Mann-Whitney. Le seuil de significativité était défini par une p value < 0,05.

C. Résultats

1. Description de la population de l'étude

La population regroupait 80 patients. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le *Tableau 16*.

Tableau 16 : Caractéristiques des patients transplantés cardiaques inclus dans l'étude au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

		CHU de Bordeaux	CHU de Bichat
Homme		n = 32 (78 %)	n = 30 (77 %)
Femme		n = 9 (22 %)	n = 9 (23 %)
Total		n = 41	n = 39
Âge moyen des patients interrogés		57.90 ± 12.30 ans	50.30 ± 14.91 ans
Âge moyen au moment de la transplantation		49.58 ± 12.82 ans	44.10 ± 14.47 ans
Nombre d'années depuis la transplantation cardiaque		7.82 ± 7.34 ans	5.66 ± 7.60 ans
Indication de la transplantation cardiaque	CMD	n = 20 (49 %)	n = 23 (59 %)
	Cardiopathie ischémique	n = 13 (32 %)	n = 9 (23 %)
	Cardiopathie valvulaire	n = 0 (0 %)	n = 3 (8 %)
	Autre	n = 8 (19 %)	n = 4 (10 %)

Parmi les patients inclus au CHU de Bichat, 7 avaient reçu une prise en charge standard et avaient participé en plus au programme d'ETP du service : leurs caractéristiques sont présentées dans le *Tableau 17*. Une prise en charge standard faisait référence au parcours du patient transplanté cardiaque décrit dans la *Partie I.V.C*.

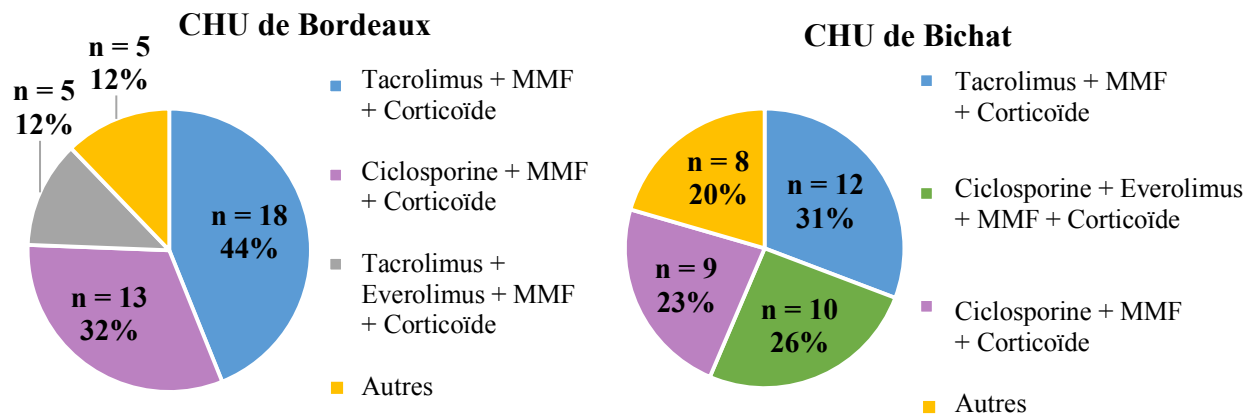
Tableau 17 : Caractéristiques des patients transplantés cardiaques ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP du CHU de Bichat

		Patients ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP du CHU de Bichat
Homme		n = 3 (43 %)
Femme		n = 4 (57 %)
Total		n = 7
Âge moyen des patients interrogés		42 ± 10,70 ans
Âge moyen au moment de la transplantation		39 ± 9,20 ans
Années depuis la transplantation cardiaque		2,82 ± 2,27 ans
Indication de la transplantation cardiaque	CMD	n = 2 (28 %)
	Cardiopathie ischémique	n = 1 (14 %)
	Cardiopathie valvulaire	n = 3 (43 %)
	Autre	n = 1 (14 %)

2. Stratégie immunosuppressive

Les stratégies immunosuppressives des patients inclus dans notre étude ont été détaillées dans la *Figure 8*.

Figure 8 : Stratégie immunosuppressive au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



■ **Autres au CHU de Bordeaux :**

- Ciclosporine + Everolimus + MMF + Corticoïde (n = 2)
- Tacrolimus + Corticoïde (n = 2)
- Ciclosporine + Everolimus + Corticoïdes (n = 1)

■ **Autres au CHU de Bichat :**

- Everolimus + MMF + Corticoïde (n = 1)
- Ciclosporine + Everolimus + Corticoïdes (n = 1)
- Tacrolimus + Everolimus + MMF + Corticoïdes (n = 1)
- Tacrolimus + Azathioprine + Corticoïde (n = 1)
- Ciclosporine + Everolimus (n = 1)
- Ciclosporine + MMF (n = 1)
- Everolimus + MMF (n = 1)
- Everolimus seul (n = 1)

La stratégie la plus utilisée dans les deux centres était la même avec l'association « Tacrolimus + MMF + Corticoïde » et correspondait au traitement de première ligne. Les autres stratégies différaient entre les deux centres comme expliqué dans la *Partie 1. II. C. 2. et 3.*

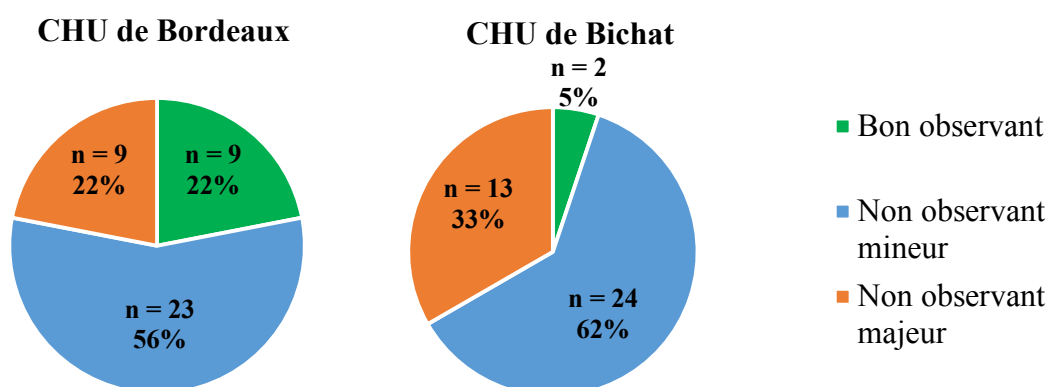
3. Observance

L'observance était évaluée par le questionnaire de Girerd. Le score moyen d'observance était de $1,48 \pm 1,09$ au CHU de Bordeaux, de $2,02 \pm 0,98$ au CHU de Bichat et de $1,71 \pm 1,25$ chez les patients ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé en plus à l'ETP du CHU de Bichat.

Les patients ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP n'avaient pas un score moyen d'observance significativement différent des patients ayant reçu une prise en charge standard au CHU de Bichat ($p = 0.3250$).

Le niveau d'observance des patients des deux hôpitaux est présenté dans la *Figure 9*.

Figure 9 : Résultats de l'observance des patients inclus au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



Les items qui ont permis d'évaluer le niveau d'observance des patients sont présentés dans le *Tableau 18* et « n » correspond au nombre de patient ayant répondu « oui » à la question et équivaut à 1 point.

Tableau 18 : Résultats obtenus par items au questionnaire d'observance de Girerd

	Nombre de patients ayant répondu « oui »	
	CHU de Bordeaux	CHU de Bichat
Q1 : Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	n = 2 (5 %)	n = 0 (0 %)
Q2 : Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?	n = 3 (7 %)	n = 5 (13 %)
Q3 : Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec un retard par rapport à l'heure habituelle ?	n = 27 (66 %)	n = 33 (85 %)
Q4 : Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	n = 7 (17 %)	n = 9 (23 %)
Q5 : Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	n = 1 (2 %)	n = 3 (8 %)
Q6 : Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	n = 24 (59 %)	n = 29 (74 %)

Parmi les patients « non observants », respectivement 15 % (n = 6) et 10 % (n = 4) au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat avaient répondu « Oui » uniquement à la question n°6 du questionnaire de Girerd.

4. Connaissance des médicaments

La connaissance des patients sur leurs médicaments était évaluée par un score moyen de connaissance.

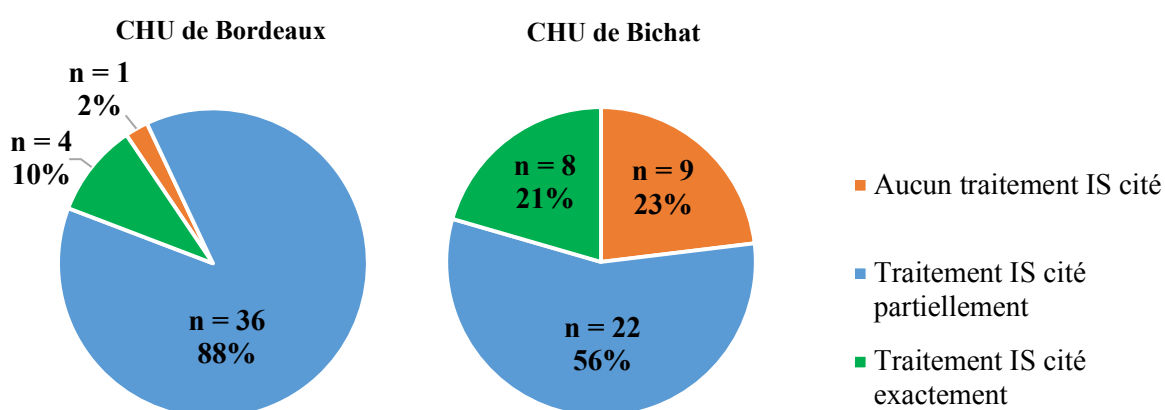
Les scores moyens de connaissance étaient respectivement de $11,79 \pm 3,01$ et de $9,5 \pm 4,94$ au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat. Le score moyen des patients ayant suivis une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP du CHU de Bichat était de $15,67 \pm 2,40$.

Les patients ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP avaient un score moyen de connaissance significativement supérieur aux patients ayant reçu une prise en charge standard au CHU de Bichat ($p < 0,0001$).

Les résultats obtenus à chaque question du questionnaire de connaissance ont été détaillés.

La question n°1 était : « Pouvez-vous citer vos traitements IS, leur dosage ainsi que leur moment de prise ? ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 10*.

Figure 10 : Résultats de la question n°1 portant sur la connaissance des noms et posologies des traitements IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

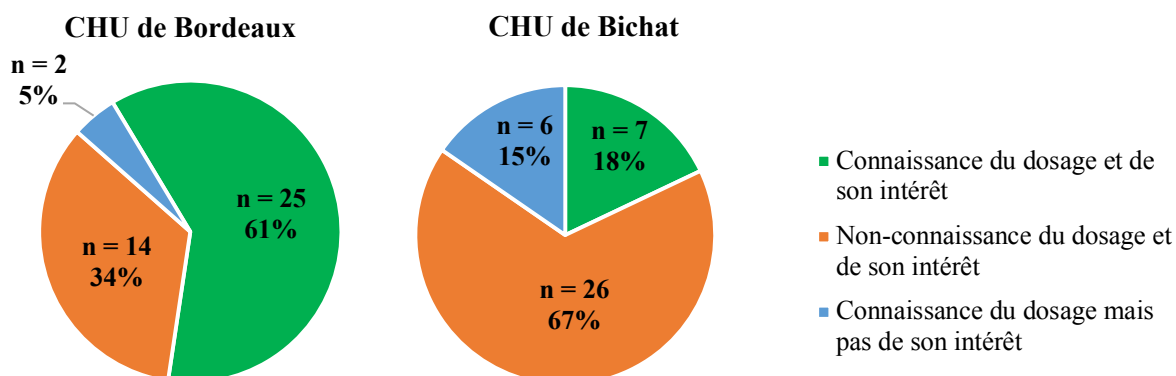


Au CHU de Bordeaux, parmi les traitements IS cités partiellement, 88 % (n = 36) des patients n'avaient pas cité les corticoïdes dans leurs traitements IS et 2 % (n = 1) n'avait pas cité le MMF.

Au CHU de Bichat, parmi les traitements IS cités partiellement, 56 % (n = 22) n'avaient pas cité les corticoïdes dans leurs traitements IS.

La question n°2 était : « Avez-vous des médicaments qui se dosent dans le sang ? ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 11*.

Figure 11 : Résultats de la question n°2 portant sur le dosage des IS et leur intérêt au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat

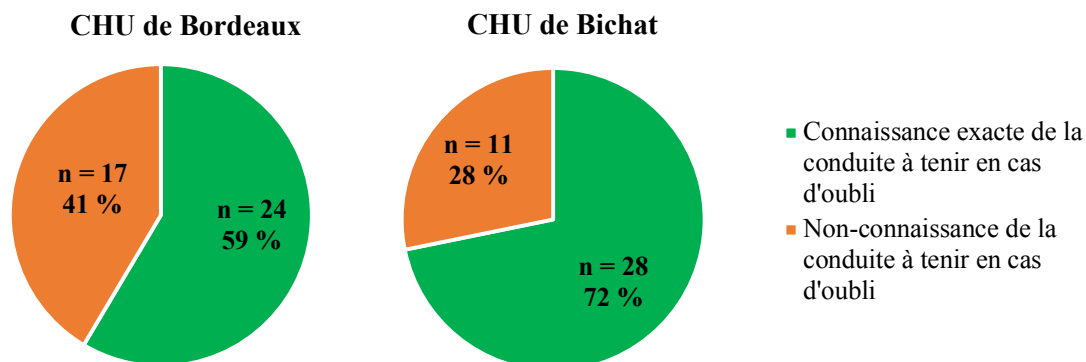


Les résultats à cette question différaient entre les deux centres : les patients au CHU de Bordeaux connaissaient l'intérêt du dosage de leurs IS, ce qui n'était pas le cas des patients au CHU de Bichat.

La question n°3 était la suivante : « Si oui à la question n°2 : Pouvez-vous nommer le(s) nom(s) de ce(s) médicament(s) ? ». Les résultats étaient corrélés aux résultats de la question n°2. Les patients connaissant le dosage des IS et leur intérêt savaient citer les traitements IS nécessitant un STP, soit 61 % (n = 25) au CHU de Bordeaux et 18 % (n = 7) au CHU de Bichat.

La question n°4 était : « Vous oubliez de prendre vos traitements IS avec 2 heures de retard par rapport à l'heure habituelle, vous... ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 12*.

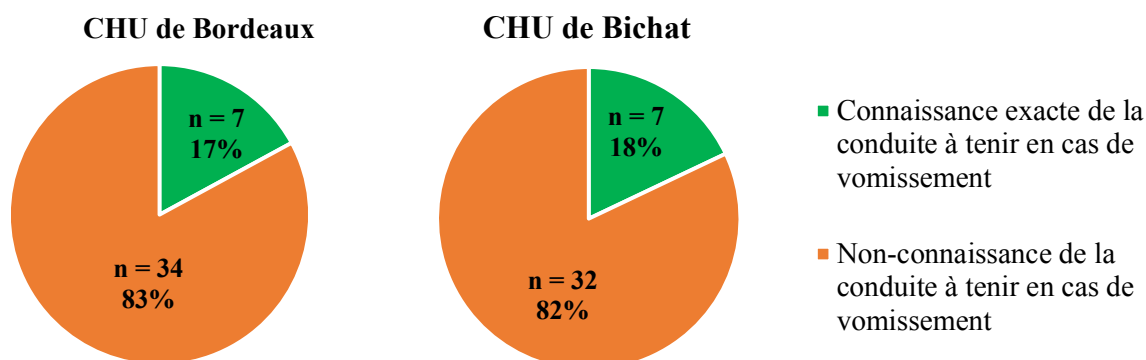
Figure 12 : Résultats de la question n°4 portant sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



La majorité des patients au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat connaissaient les conduites à tenir en cas d'oubli de prise de leur traitement IS.

La question n°5 était : « Vous vomissez 20 minutes après avoir pris vos IS, vous... ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 13*.

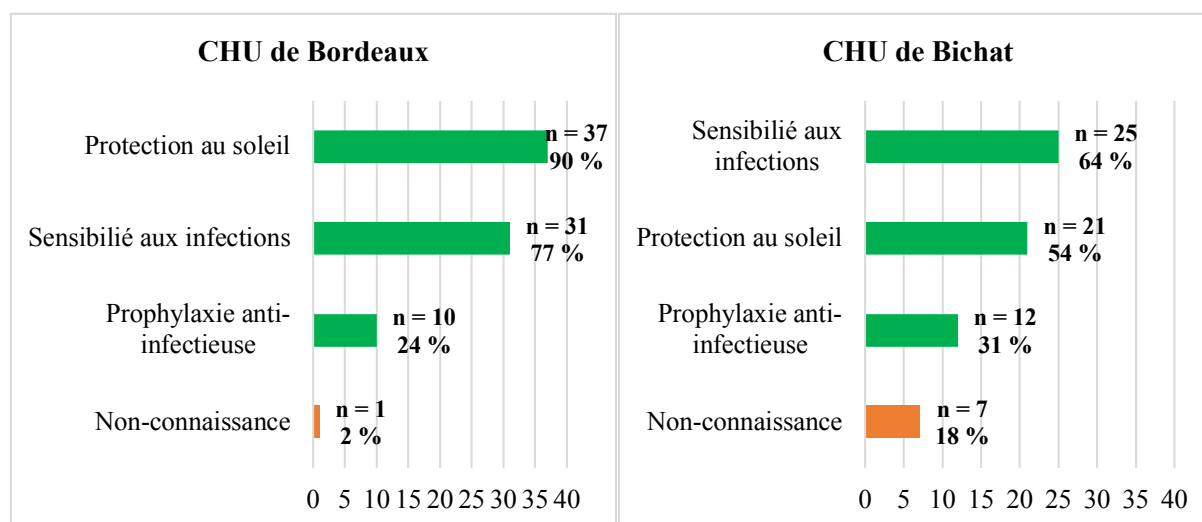
Figure 13 : Résultats de la question n°5 portant sur la conduite à tenir en cas de vomissement au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



Les résultats étaient similaires entre les deux centres de transplantation cardiaque : la majorité des patients ne connaissaient pas la conduite à tenir en cas de vomissements.

La question n°6 était : « Avec la prise de votre traitement IS, vous... ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 14* et représentent les connaissances des patients sur les complications en post-transplantation cardiaque et sur certaines mesures prophylactiques.

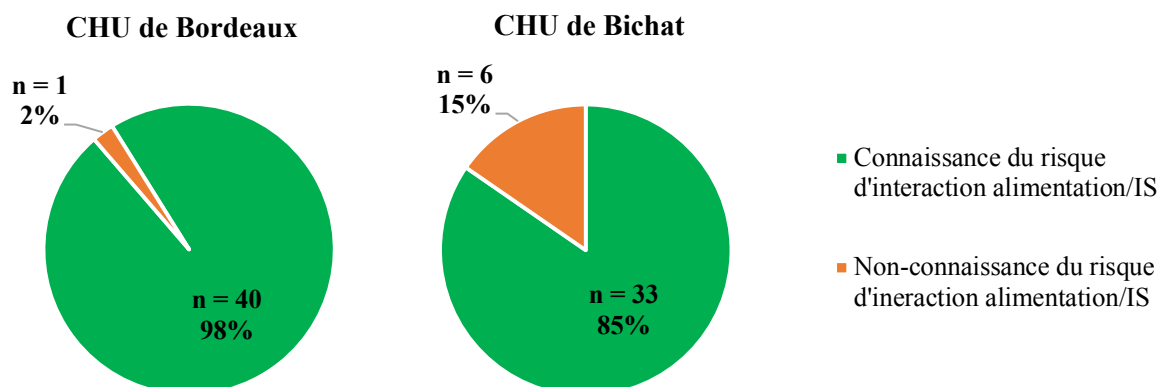
Figure 14 : Résultats de la question n°6 portant sur les complications et les mesures prophylactiques au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



Au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat, la grande majorité des patients avaient connaissance de leur sensibilité accrue aux infections et connaissaient l'importance de se protéger du soleil. Peu de patient savaient qu'ils prenaient des médicaments permettant de réduire l'apparition des infections.

La question n°7 était : « Est-ce que certains aliments peuvent interagir avec vos traitements IS ? ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 15*

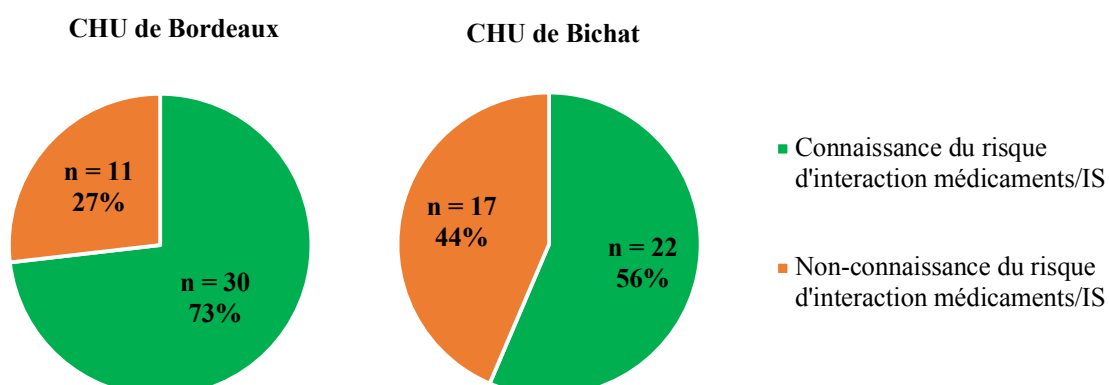
Figure 15 : Résultats de la question n°7 portant sur les interactions entre l'alimentation et les IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



Parmi les patients qui avaient une connaissance du risque d'interaction entre l'alimentation et les IS, au CHU de Bordeaux 73 % (n = 30) avaient cité le pamplemousse, 2 % (n = 1) avaient cité le millepertuis et 22 % (n = 9) n'avaient rien cité. Au CHU de Bichat, 64 % (n = 25) avaient cité le pamplemousse, aucun n'avait cité le millepertuis et 21 % (n = 8) n'avaient rien cité.

La question n°8 était : « Est-ce que certains médicaments peuvent interagir avec vos traitements IS ? ». Les résultats sont présentés dans la *Figure 16*.

Figure 16 : Résultats de la question n°8 portant sur les connaissances du risque d'interactions médicamenteuses et des IS au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat



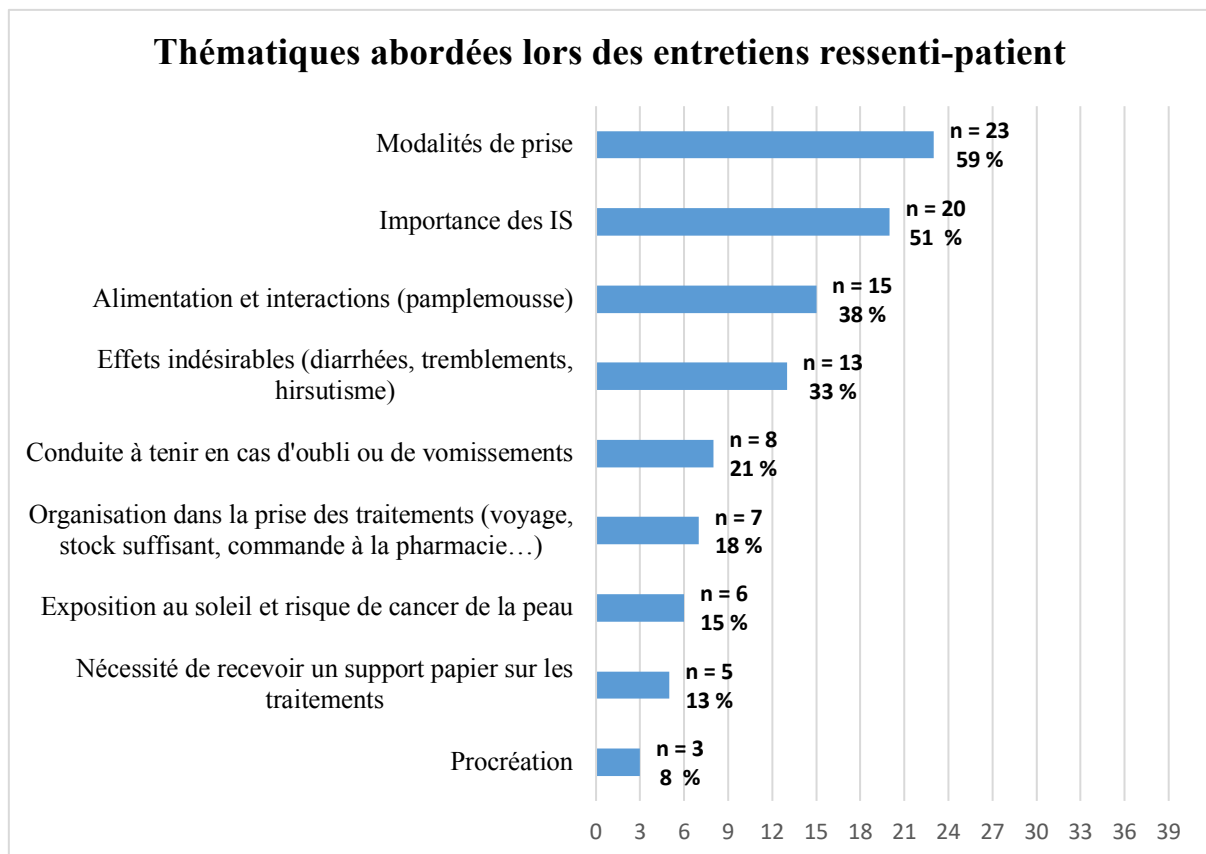
La majorité des patients au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat avaient connaissance du risque d'interactions entre leur traitement immunosuppresseur et d'autres médicaments.

5. Ressenti du patient en post-transplantation

Le ressenti des patients en post-transplantation cardiaque était évalué uniquement au CHU de Bichat.

À la question : « Quelles informations seraient, selon vous, importantes à aborder en ce qui concerne vos médicaments anti-rejet ? / Quelles informations sur vos médicaments aimeriez-vous ou auriez-vous aimé recevoir ? », les patients avaient abordé les thématiques présentées dans la Figure 17.

Figure 17 : Thématiques abordées lors des entretiens ressenti-patient



La majorité des patients insistaient sur la nécessité de connaître les modalités de prise des IS. Beaucoup d'entre eux citaient : « Les prendre à vie » ; « Toutes les 12 heures » ou encore « A la même heure ».

La majorité des patients connaissaient l'importance et l'intérêt des IS, ils évoquaient : « Je n'ai pas trop de médicament, car dire trop serait dire qu'il y en a qui ne sont pas utiles, or ils sont tous utiles », également « Ça maintient en vie, sinon notre santé peut se dégrader » ou encore « C'est bon pour ma santé. Comme on a un corps étranger, ça permet d'éviter le rejet ».

Plusieurs patients abordaient l'importance de connaître les aliments à proscrire avec la prise des IS. Un patient disait : « Il faut savoir ce qu'on a le droit de manger avec la prise des IS » ou encore « C'est interdit de prendre du pamplemousse », information relayée par plusieurs patients.

Un tiers des patients évoquaient l'importance d'être informés sur l'apparition des effets indésirables. Un patient racontait : « C'est bien de savoir ce qu'il se passe, il vaut mieux en parler, comme ça vous savez comment réagir » ou encore « Il faut en parler car il existe d'autres médicaments avec lesquels on peut les remplacer ».

Un tiers des patients évoquaient le caractère anxiogène que les EI pouvaient engendrer par leur non-connaissance. Une patiente énumérait les effets indésirables qui lui semblaient importants à connaître « La pilosité, l'insomnie, les troubles digestifs : Je croyais que j'avais des infections. Je me demandais si tout ça était normal ». Une patiente faisait part de son expérience avec la Ciclosporine et l'hirsutisme : « On ne me l'avait pas dit : quand je me suis regardée dans la glace, j'étais un yéti, je ne me reconnaissais plus ». Trois autres patients évoquaient leurs expériences avec le MMF : « Il y a quelque chose d'essentiel que vous n'avez pas évoqué dans votre questionnaire : les effets indésirables et surtout les troubles digestifs », également « Je pensais avoir un cancer digestif » (en évoquant les diarrhées) ou encore « Ma femme a fait plusieurs fausses couches. Le médecin a changé mon traitement maintenant » (en parlant de l'Azathioprine).

Environ un quart des patients pensaient qu'il était important de connaître les conduites à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements. Lors des entretiens, les patients souhaitaient obtenir des précisions quant à la conduite à tenir en cas de vomissements.

Un sixième des patients citaient l'exposition au soleil et le risque de développer des cancers comme informations importantes à connaître. Un patient racontait les conséquences d'une exposition au soleil : « Je ne me souvenais pas qu'il fallait se protéger du soleil. Maintenant j'ai des tumeurs partout ». Plusieurs patients avaient conscience de l'importance d'éviter l'exposition au soleil mais ne connaissaient pas les conduites à tenir pour se protéger de celui-ci.

Seulement 3 patients évoquaient la sexualité et la procréation dont le patient expert. Ce dernier mettait en avant l'importance de parler de la sexualité et de la procréation, sujet qui peut être tabou, il disait : « C'est très important de parler de la sexualité et du souhait de vouloir un enfant ».

Cinq patients souhaitaient obtenir un support papier résumant les informations importantes à connaître sur les IS. Un patient disait s'être lui-même fait un tableau excel avec tous ses médicaments (nom, indication, modalités de prise, EI, interactions médicamenteuses...), faute de support papier de référence.

À la question : « Avez-vous rencontré des difficultés avec vos traitements au début de leur mise en place ? Au moment du retour à domicile ? », les patients mettaient en avant le caractère anxiogène et la complexité de l'organisation de la prise des médicaments. Un patient évoquait : « On me donnait les médicaments déjà tout préparés (en parlant de son séjour en réadaptation). C'était difficile au début, c'est toute une organisation, c'est stressant ». Un autre énonçait : « C'est toute une prise de tête : Je regarde tous les jeudis mes médicaments pour savoir si j'en aurais assez pour le week-end. C'est important de savoir s'organiser pour devenir autonome ». Deux autres patients évoquaient les commandes à effectuer en avance à la pharmacie : « Il ne faut jamais être en manque, sinon ça devient vite complexe » ou encore « N'attendez pas de ne plus avoir de médicaments. La pharmacie doit les commander et je ne le savais pas avant ». Un patient avouait avoir dû se déplacer jusqu'à l'hôpital un dimanche pour pouvoir obtenir son traitement IS car il n'en avait plus en stock chez lui et que la pharmacie de garde ne disposait pas de son traitement habituel. Un autre patient racontait avoir dû refuser une invitation chez des amis car il n'avait pas son traitement sur lui.

Afin de mieux s'organiser dans la prise des traitements, la majorité des patients utilisaient un pilulier qu'ils faisaient eux-mêmes et certains utilisaient également des alarmes comme présenté dans le *Tableau 19*.

Tableau 19 : Organisation dans la prise des médicaments des patients au CHU de Bichat

	Utilisation d'un pilulier ET d'alarmes	Utilisation d'un pilulier	Utilisation d'alarmes	Pas d'aide à l'organisation des prises	Total
Réalisation en autonomie	28 % n = 11	31 % n = 12	2 % n = 1	31 % n = 12	92 % n = 36
Aide extérieure (pharmacien, conjoint, infirmier à domicile)	-	8 % n = 3	-	-	8 % n = 3
Total	28 % n = 11	39 % n = 15	2 % n = 1	31 % n = 12	100 % n = 39

Les patients évoquaient que leurs techniques d'organisation s'étaient améliorées au fil du temps grâce à leurs expériences. Au cours de nos entretiens, plusieurs patients nous avaient sollicités sur des conseils d'organisation, notamment lors de voyage à l'étranger.

À la question : « Quand vous a-t-on parlé pour la première fois de vos traitements anti-rejet ? Selon vous, un autre moment aurait-il été plus opportun pour en parler ? », 16 patients trouvaient nécessaire d'obtenir des informations pendant l'hospitalisation en chirurgie cardiaque après le séjour en réanimation. Un patient évoquait : « Il faut délivrer ces informations dès que possible, dès que l'état physique et psychique du patient le permet et dès qu'il est en possession de son ordonnance ». Malgré tout, plusieurs patients évoquaient avoir été « sous le choc », avaient un souvenir « flou » de leur séjour à l'hôpital et disaient « ne pas se souvenir de l'exactitude des informations délivrées à ce moment ». Selon eux, des informations « de base » uniquement devraient être délivrées à ce moment, comme par exemple :

- Noms et modalités de prise des IS (prise à heure fixe ; toutes les 12 heures ; à prendre à vie)
- Intérêt et importance des médicaments

Certains patients évoquaient les effets indésirables mais tous ne partageaient pas ce point de vue. Certains patients considéraient comme « trop tôt » l'évocation de ceux-ci directement après le séjour en réanimation. Plusieurs précisait qu'il fallait s'adapter aux patients quant aux informations à délivrer.

Quinze patients évoquaient le séjour en réadaptation cardiaque comme moment le plus opportun pour recevoir des informations plus précises sur leur traitement, notamment sur l'alimentation, les conduites à tenir en cas d'oubli de prises ou de vomissements et les effets indésirables. Les patients décrivaient être plus aptes à recevoir ces informations à ce moment car ils avaient « plus de recul ».

À la question : « Avez-vous déjà participé à une séance d'ETP ? », les patients ayant suivi le programme d'ETP étaient tous très satisfaits et se sentaient plus autonomes dans leur quotidien et rassurés : « Ça m'a permis de comprendre le pourquoi du comment » ; « Très bonne expérience » ; « Magnifique ! ». Un patient aurait souhaité avoir accès au programme d'ETP plus tôt dans son parcours, il disait : « J'aurais voulu y participer plus tôt ».

Lors de l'entretien avec le patient-expert, ce dernier exprimait l'importance de recevoir des informations sur les IS dans le but d'être plus autonome : « C'est important d'avoir les informations vis-à-vis des médicaments, ça permet de se rassurer, de devenir autonome, d'être acteur de sa propre vie et santé, de détecter des erreurs médicamenteuses » (à la pharmacie comme en hospitalisation). Il évoquait l'importance d'obtenir ces informations tôt dans leur parcours : « C'est important d'en parler tôt après la greffe, il faut le faire en hospitalisation » (directement après le séjour en réanimation). Concernant les entretiens pharmaceutiques, il évoquait : « Avant de commencer l'entretien, il faut « prendre la température », ça permet d'adapter le discours » et nous conseillait : « Il faut vraiment utiliser des méthodes interactives ».

D. Discussion

1. Caractéristiques de la population

Les patients inclus dans notre étude ont des caractéristiques similaires à la file active nationale des patients ayant reçu une transplantation cardiaque en 2019 en France, à savoir le pourcentage de personnes de sexe masculin et féminin transplanté, l'âge au moment de la transplantation ainsi que les indications de la transplantation (9). La population de notre étude semble donc être un bon reflet de la cohorte nationale des patients transplantés cardiaques en France.

A contrario, la proportion de femmes ayant suivi une prise en charge standard et ayant participé au programme d'ETP représente la moitié des femmes incluses dans notre étude au CHU de Bichat et n'est pas représentatif de la cohorte de patients suivis dans cet hôpital.

2. Stratégie immunosuppressive

Concernant les stratégies immunosuppressives utilisées par les deux hôpitaux, on retrouve en commun le traitement immunosuppresseur de 1^{ère} intention représenté par l'association « Anti-calcineurine + MMF + Corticoïde » qui a été décrit dans la *Partie I. III. C*. Cette association est retrouvée respectivement chez 76 % et 54 % des patients au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat. L'association « Tacrolimus + MMF + Corticoïde » est la plus utilisée par les deux hôpitaux. D'autres associations d'IS sont retrouvées et sont propres aux stratégies immunosuppressives utilisées par les deux hôpitaux, comme expliqué dans la *Partie I. II. C*.

3. Connaissance des noms et modalités de prise

La majorité des patients connaissent très bien les noms, les posologies et les modalités de prise des anti-calcineurines, des anti-métabolites et des inhibiteurs de mTOR. La plupart des patients ne considèrent pas les corticoïdes comme faisant partie intégrante de leur traitement IS puisque respectivement 88 % et 56 % des patients au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat ne les citent pas à la question n°1 du questionnaire de connaissance. Ce résultat a également été constaté dans plusieurs travaux (44) et pourrait s'expliquer par le fait que les corticoïdes ne sont pas des IS qui se dosent dans le sang et qu'ils sont largement utilisés dans d'autres pathologies, ne faisant qu'accentuer cette confusion. Il convient de rappeler aux patients la nécessité d'une prise rigoureuse des corticoïdes au même titre que les autres IS qu'ils connaissent.

Il est à noter qu'il y a plus de disparités au CHU de Bichat qu'au CHU de Bordeaux sur cette thématique. Ces résultats pourraient être en lien avec la différence de prise en charge médicamenteuse des patients transplantés cardiaques dans ces deux hôpitaux. En effet, au CHU de Bordeaux les informations sont délivrées à tous les patients lors d'entretiens individuels effectués par l'infirmière de coordination, délivrant de ce fait une information continue et uniforme aux patients. Au CHU de Bichat, les informations concernant les IS ne sont pas délivrées de manière uniforme à tous les patients puisque seulement quelques patients ont eu accès au programme d'ETP.

4. Dosage des immunosuppresseurs

Les patients transplantés cardiaques du CHU de Bordeaux connaissent l'intérêt du dosage des IS. A contrario, les patients du CHU de Bichat ne connaissent pas l'intérêt du STP. Cette différence notable entre les deux centres est due à la prise en charge médicamenteuse différente entre les deux hôpitaux. Comme présenté dans la *Partie I. V. B.*, les patients du CHU de Bichat ne recevaient pas d'informations précises sur le dosage des IS et sur leur intérêt.

5. Observance, oublis de prise et vomissements

La grande majorité des patients inclus sont « non observants » selon le questionnaire de Girerd. Ce questionnaire est considéré comme fiable pour évaluer l'observance mais classe les patients comme « non-observants » dès lors qu'ils répondent « oui » uniquement à la question « Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? ». La subtilité de cette question est dans le terme « trop » dont la définition est la suivante « plus qu'il ne faudrait » et qui sous-entend que les patients pensent prendre des médicaments qui ne leur seraient pas utiles. Or la majorité des patients interrogés connaissent l'intérêt et l'importance de leurs traitements IS et du caractère vital de ceux-ci. Le score final d'observance du questionnaire de Girerd ne reflète pas la réelle adhésion thérapeutique du patient et il est préférable d'interpréter les résultats questions par questions.

Grâce à ce questionnaire, nous avons pu constater que la majorité des patients ont déjà pris leur traitement avec du retard par rapport à l'heure habituelle de prise et qu'environ un quart d'entre eux les ont déjà oubliés. Or respectivement 42 % et 29 % des patients inclus au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat ne connaissent pas la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. Si ces oublis deviennent récurrents, ils peuvent, à terme, augmenter le risque de rejet de greffe (52). De plus, la grande majorité des patients des deux hôpitaux ne connaissent pas la conduite à tenir en cas de vomissements. Il paraît important de rappeler aux patients les conduites à tenir en cas d'oubli et de vomissements, d'autant que les patients les évoquent eux-mêmes lors des entretiens et pensent qu'il s'agit d'informations importantes à délivrer afin de savoir réagir de manière autonome face à ces situations.

6. Organisation

Les patients ont évoqué des difficultés d'approvisionnement et d'organisation dans la prise de leurs médicaments. Ces situations ont été perçues par les patients transplantés cardiaques comme anxiogènes et ont eu des répercussions sur leur quotidien. Afin d'éviter ces situations, les patients utilisent un pilulier qu'ils préparent eux-mêmes dans le but de gérer au mieux leur stock de médicaments. Ils ont également pris l'habitude de commander à l'avance leurs traitements à leur officine de référence. Ces comportements sont le fruit de leurs expériences : ils ont appris au fil du temps à s'organiser mais plusieurs patients regrettent de ne pas avoir eu de conseils d'organisation avant leur retour à domicile, directement après leur transplantation. Des questions persistent sur l'organisation des prises médicamenteuses, notamment en ce qui concerne leur conservation et les modalités lors de voyages à l'étranger.

7. Complications et effets indésirables

En ce qui concerne les complications, la majorité des patients connaissent les risques d'une exposition au soleil et 15 % des patients ayant reçu l'entretien pensent qu'il est nécessaire de les avertir sur ce risque. Des patients étaient demandeurs de conseils sur les mesures de protection vis-à-vis du soleil.

Plus de la moitié des patients savent qu'ils ont une sensibilité accrue aux infections. Cela dit, la majorité des patients ne savent pas qu'ils prennent des médicaments pour en éviter l'apparition. Le sujet du « risque d'infection » n'a pas été mentionné par les patients lors de nos entretiens. Il s'agit pourtant d'une des complications les plus retrouvées en post-transplantation et qui conduit à environ 15 % des décès 1 an après la transplantation cardiaque (32). Il conviendrait de rappeler aux patients l'intérêt de leurs traitements et des mesures prophylactiques afin de prévenir ces complications.

Ces deux types de complications, la néoplasie et les infections, sont des EI qui ne sont pas directement perçus par les patients. Lors de nos entretiens, les patients ont surtout évoqué les EI qui représentent une réelle gêne dans leur quotidien, comme par exemple l'apparition de diarrhées, d'hirsutisme, de tremblements, d'acnés ou encore d'insomnie avec leur prise d'IS. *Montagnat-Tatavin et al.* (44) a également fait ce constat : les patients parlent surtout des EI qui ont un impact dans leur vie quotidienne, contrairement aux professionnels de santé qui se soucient en première instance d'EI qui ne sont pas forcément perçus par le patient (IR ; HTA ; dyslipidémie, néoplasie par exemple). Les patients auraient souhaité être informés de la survenue de ces potentiels EI, d'autant qu'ils peuvent être générateurs d'anxiété et influencer sur leur adhésion au traitement (48).

8. Interactions avec les traitements immunosuppresseurs

Les patients savent que certains médicaments et aliments peuvent interagir avec leurs traitements IS. Quasiment tous les patients ont cité le pamplemousse, mais seulement un patient a cité le Millepertuis, plante qui peut être retrouvée dans de nombreux produits de phytothérapie et qui est pourtant contre-indiquée avec la prise d'IS (58). De nos jours, les patients atteints d'une pathologie chronique se tournent de plus en plus vers des pratiques de soins non conventionnelles. Les patients pensent souvent, à tort, que les plantes ou les médicaments à base de plantes sont dénués d'effets indésirables ou qu'ils ne peuvent pas interagir avec leurs traitements car ils sont « naturels » (59). Or le millepertuis, par exemple, peut faire baisser la concentration sanguine d'IS de manière significative et augmenter en conséquence le risque de rejet de greffe.

Il paraît important d'avertir les patients transplantés cardiaques sur les risques de l'automédication et de leur conseiller de toujours demander avis à leur médecin ou pharmacien avant la prise d'autres médicaments ou de produits de phytothérapie.

9. Sexualité et procréation

Le sujet de la sexualité et de la procréation n'a été évoqué que par 3 patients, dont le patient-expert. La parole du patient-expert est primordiale dans notre étude, de par ses expériences et sa proximité avec les personnels de santé de l'HDJ de transplantation cardiaque. Il aborde sans détours des sujets que les patients n'ont peut-être pas osé évoquer lors de nos entretiens. Les troubles érectiles peuvent faire partie d'effets secondaires des IS et des solutions peuvent être apportées, comme le fait de leur proposer la prise de sildénafil qui n'interagit pas avec leur traitement IS (60). La question de la procréation chez les patients en âge de procréer semble également obligatoire à aborder au vu des conséquences que peut engendrer la prise de MMF, comme des avortements spontanés ou des malformations congénitales. En conséquence, le MMF est contre-indiqué en cas de grossesse et nécessite la prise d'une contraception efficace et l'usage de préservatifs. Il convient donc d'en informer les patients et de faire remplir aux patientes en âge de procréer le formulaire d'accord de soins conformément aux recommandations de l'ANSM (26).

10. Délivrance des informations sur les médicaments immunosuppresseurs

Nous avons pu mettre en évidence que les patients ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé au programme d'ETP ont une meilleure connaissance de leurs traitements que les patients ayant suivi une prise en charge standard au CHU de Bichat. Cela dit, nous avons constaté qu'une bonne connaissance sur les traitements IS ne semble pas améliorer l'observance. Ce résultat est à prendre avec du recul puisque l'évaluation de l'observance est subjective et dépend de nombreux paramètres dont certains n'ont pas été explorés dans notre travail.

Grâce aux connaissances acquises lors de l'ETP, les patients se sentent plus autonomes dans la gestion de leur traitement et trouvent que leur quotidien en est amélioré. Les patients se sentent rassurés et moins anxieux car ils ont appris à réagir face aux situations de la vie courante. Les patients ont tous été très satisfaits du programme d'ETP et regrettent de ne pas y avoir eu accès plus tôt dans leur parcours.

Au vu de ces éléments, nous pensons qu'il est essentiel de pouvoir délivrer les informations sur les traitements IS à tous les patients et de la même manière afin d'homogénéiser et d'améliorer la prise en charge médicamenteuse.

Les patients transplantés cardiaques et le patient-expert pensent d'ailleurs qu'il est nécessaire d'obtenir des informations « de base » sur les médicaments IS le plus tôt possible après le séjour en réanimation dès que leur état physique et psychique le permet. Ils mentionnent également le séjour en réadaptation comme moment le plus opportun pour pouvoir assimiler des informations plus précises sur leurs médicaments. Le patient-expert suggère d'utiliser des méthodes interactives lors de la délivrance d'informations sur les IS. Ce type de méthode favorise le développement de compétences transversales et d'autoréflexion et permet d'assimiler plus facilement ces nombreuses informations sur les IS qui sont essentielles à connaître.

Dans le but de permettre aux patients de consulter à tout moment ces informations sur leur traitement IS, la remise d'un support papier résumant les informations essentielles à connaître serait judicieux. Ce support éviterait aux patients de faire leurs propres recherches sur internet, pouvant se heurter à des informations qui pourraient être contradictoires, erronées voire dangereuses.

11. Les limites de notre étude

Le nombre de patients inclus dans notre étude ayant reçu une prise en charge standard et ayant participé à l'ETP du CHU de Bichat est très faible. De plus, les caractéristiques de cette population ne sont pas similaires à celles des patients ayant reçu une prise en charge standard au CHU de Bichat. Ces éléments rendent difficile l'interprétation des résultats de comparaison de moyenne que nous avons effectué dans notre étude.

Nous avons exclu de notre étude les patients ne sachant ni lire ni écrire le français ou illétrés. L'illétrisme touche 2,5 millions de personnes en France (61) et peut concerner les patients transplantés cardiaques. Cette population peut justement rencontrer des difficultés que nous n'avons pas pu relever dans notre étude et qui aurait nécessité une attention particulière. Il aurait été intéressant de développer des outils différents de ceux que nous avons utilisés pour recueillir des données auprès de cette population.

Le questionnaire d'observance de Girerd est critiquable. Bien que celui-ci soit considéré comme fiable, simple et rapide pour évaluer l'observance des patients (62), nous trouvons qu'il ne permet pas d'identifier avec précision les difficultés pouvant mener à un problème d'adhésion thérapeutique (63).

Les entretiens ont été réalisés dans un seul centre : nous n'avons pas pu effectuer les entretiens ressenti-patient au CHU de Bordeaux par manque de personnel, constituant ainsi un biais dans notre étude. Bien que les patients inclus des deux hôpitaux aient les mêmes caractéristiques générales, il aurait été intéressant de confronter le ressenti des patients transplantés cardiaques de ces deux CHU afin d'observer si des disparités et similitudes existent.

Bien que la retranscription de ces entretiens ait été effectuée de la manière la plus objective possible, il persiste une part de subjectivité car nous avons dû sélectionner le verbatim de certains patients dans ce manuscrit.

12. Les forces de notre étude

Dans notre étude, nous avons pu inclure un total de 80 patients transplantés cardiaques qui ont les mêmes caractéristiques que la cohorte nationale.

A notre connaissance, il n'existe que très peu de données disponibles dans la littérature sur la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés cardiaques et sur la

mise en évidence de leurs attentes et leurs difficultés. Nous nous sommes intéressés à ce sujet en menant notre étude dans deux centres de transplantations cardiaques en France.

Cette opportunité nous a permis d'enrichir nos données et de mettre en évidence les diversités et similarités de prises en charge des patients transplantés cardiaques de ces deux hôpitaux. Nous avons pu découvrir la structure et le contenu d'un programme d'ETP spécifiquement conçu pour les patients transplantés cardiaques et aller directement à la rencontre des équipes de transplantation cardiaque et des patients.

La rencontre avec le patient-expert du CHU de Bichat nous a permis d'apporter un point de vue supplémentaire sur les difficultés rencontrées par les patients transplantés cardiaques dans leur quotidien.

Les questionnaires n'ont pas été remis par la même personne au CHU de Bordeaux et au CHU de Bichat, mais ceci ne semble pas constituer un biais puisque les patients ont rempli les deux questionnaires de manière autonome et sans aides extérieures. De plus, ces questionnaires sont simples et rapides à remplir et permettent d'obtenir des scores, facilitant ainsi leur interprétation.

E. Conclusion

Cette étude a permis de faire un état des lieux de l'observance et des connaissances sur les IS des patients transplantés cardiaques du CHU de Bordeaux et du CHU de Bichat. Il semblerait que ces connaissances soient améliorées par la participation des patients au programme d'ETP du CHU de Bichat, les rendant plus autonomes et moins anxieux que les autres patients ayant reçu une prise en charge standard.

Ces données nous ont permis de mettre en lumière que certains patients rencontrent des difficultés organisationnelles dans la prise de leur traitement et qu'ils sont demandeurs d'informations supplémentaires sur les effets indésirables, les aliments à proscrire de leur alimentation, les conduites à tenir en cas de vomissements et les mesures prophylactiques, notamment sur l'exposition au soleil.

Dans le but de répondre à ces difficultés et ces attentes, nous nous sommes intéressés à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques chez ces patients directement en post-transplantation cardiaque au CHU de Bordeaux.

II. Mise en place d'entretiens pharmaceutiques au CHU de Bordeaux

A. Introduction

La proposition d'entretiens pharmaceutiques au CHU de Bordeaux a pour but d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients transplantés cardiaques en répondant à leurs attentes et aux difficultés qu'ils peuvent rencontrer. Ces entretiens pharmaceutiques tendent également à délivrer les informations essentielles sur les immunosuppresseurs que les patients devront connaître afin d'éviter la survenue de certaines complications et le rejet de greffe en post-transplantation cardiaque.

B. Matériels et méthodes

La construction de ces entretiens pharmaceutiques repose sur :

- Les résultats de la *Partie 2. I. C.*
- Les échanges d'expériences avec les équipes de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux et du CHU de Bichat (programme d'ETP).
- Les entretiens pharmaceutiques déjà effectués au CHU de Bordeaux en transplantation rénale, pulmonaire et hépatique.
- Les données bibliographiques sur les complications en post-transplantation cardiaque.

C. Trame des entretiens pharmaceutiques

Lors de notre étude, nous nous sommes aperçus qu'un nombre non négligeable de patients ne se souvenaient pas en détails des informations délivrées par l'équipe soignante lorsqu'ils étaient en réanimation ou hospitalisés en chirurgie cardiaque après leur séjour en réanimation. En effet, l'opération chirurgicale étant lourde, les patients évoquaient ne pas être en pleine conscience ou en capacité physique et/ou mentale pour recevoir des informations sur leurs médicaments. Cela dit, la plupart d'entre eux, dont le patient-expert, a suggéré qu'il serait tout de même nécessaire d'obtenir des informations « de base » sur leurs médicaments IS avant de partir en réadaptation (noms et modalités de prise des IS, intérêt et importance des médicaments IS).

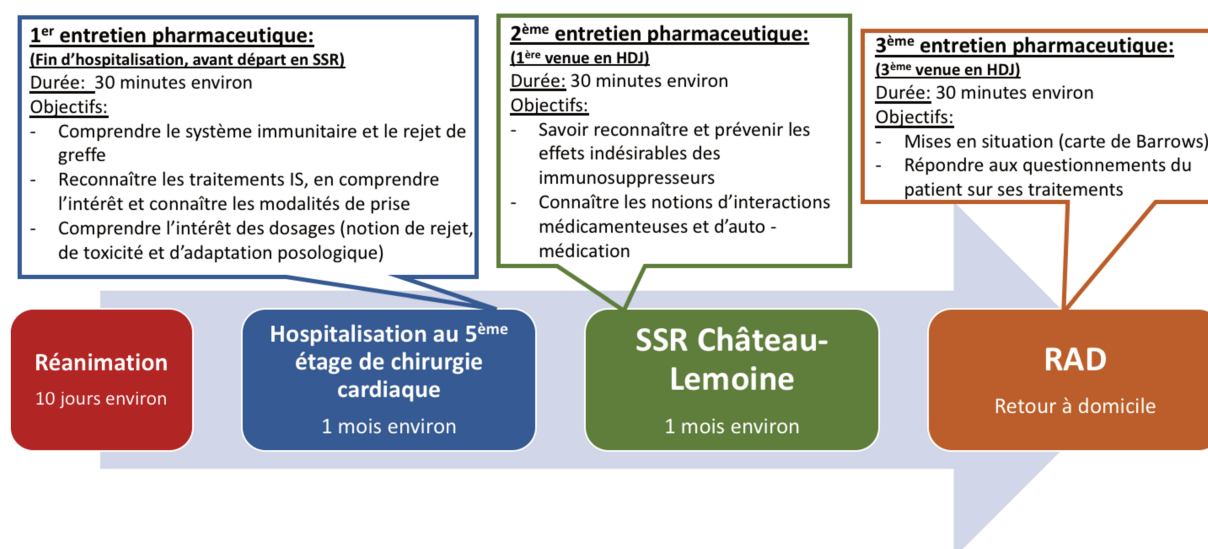
Les patients ont surtout évoqué le temps en réadaptation cardiaque comme le moment le plus opportun pour recevoir des informations plus précises sur leur traitement, notamment sur l'alimentation, les conduites à tenir en cas d'oubli de prises ou de vomissements, les effets indésirables et des conseils dans l'organisation de la prise des médicaments. Les patients ont

décrit être plus aptes à recevoir ces informations à ce moment car ils ont « plus de recul » et ont une meilleure forme physique.

Afin que les patients transplantés cardiaques puissent assimiler plus facilement les informations délivrées, le patient-expert nous a suggéré d'utiliser des moyens interactifs lors de ces entretiens pharmaceutiques.

Au vu de tous ces éléments, et après concertation avec l'équipe de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux, nous avons décidé de mettre en place plusieurs entretiens pharmaceutiques à des temps différents du parcours du patient transplanté cardiaque afin que les informations délivrées puissent être acquises au fur et à mesure par le patient. Nous avons choisi de proposer 3 entretiens pharmaceutiques : leur chronologie et leur contenu sont présentés dans la *Figure 18*.

Figure 18 : Trame chronologique des entretiens pharmaceutiques proposés au CHU de Bordeaux



Nous allons voir la structure et le contenu de chaque entretien pharmaceutique. Ils ont été construits en suivant les recommandations de la SFPC énoncées dans la *Partie I. IV. A*.

Avant chaque entretien pharmaceutique, un questionnaire est réalisé auprès du patient afin de mettre en évidence ses connaissances initiales sur les médicaments et les points à aborder en priorité avec lui. A la fin de chaque entretien pharmaceutique, ce même questionnaire est effectué auprès du patient et permet de s'assurer de la bonne compréhension des informations délivrées lors de l'entretien. Le contenu de ces questionnaires est en rapport avec les informations délivrées à chaque entretien.

D. Entretiens pharmaceutiques

1. Entretien pharmaceutique n°1

Le premier entretien pharmaceutique s'effectuera après la transplantation cardiaque, lorsque le patient est hospitalisé en service de chirurgie cardiaque, c'est-à-dire après le séjour en réanimation et avant son départ en centre de réadaptation. Avant d'effectuer le premier entretien, l'interne en pharmacie devra prendre contact avec le service de chirurgie cardiaque : ils échangeront sur la capacité du patient à recevoir les informations sur ses traitements et conviendront ensemble d'une date et d'une heure de passage pour effectuer l'entretien pharmaceutique dans le service. Avant d'aller à la rencontre du patient, l'interne prépare l'entretien en prenant connaissance du dossier médical du patient : ses antécédents, son parcours, l'indication et la date de sa transplantation et les traitements qui lui sont prescrits.

L'interne en pharmacie se munit de la trame de l'entretien pharmaceutique n°1 (*Annexe 6*) qui lui servira de fil conducteur tout au long de l'entretien et qui lui permettra de s'assurer que tous les points essentiels aient été abordés avec le patient. Il se munit également des outils qui lui seront nécessaires pour conduire l'entretien pharmaceutique.

Au début de l'entretien pharmaceutique n°1, l'interne se présente et explique au patient l'objectif et le déroulement de l'entretien. Si le patient souhaite réaliser l'entretien pharmaceutique, l'interne échange avec lui sur la manière dont il prend ses médicaments (aide extérieure, autonomie) et prend note de son officine de référence s'il en a une afin d'améliorer le lien ville-hôpital.

Le questionnaire « entretien n°1 » est ensuite effectué et permet de faire un état des lieux des connaissances initiales du patient sur ses traitements IS et de cibler les points à aborder en priorité avec lui (*Annexe 7*).

Le contenu et la chronologie de l'entretien pharmaceutique n°1 sont présentés dans le *Tableau 20*.

Tableau 20 : Contenu et chronologie de l'entretien pharmaceutique n°1

Difficultés et attentes des patients transplantés cardiaques Informations essentielles à connaître	Solution apportée	Outils utilisés
1 . Comprendre l'intérêt et l'importance des IS	Explication du système immunitaire et du risque de rejet de greffe	Carte plastifiée représentant le corps humain et le greffon cardiaque (<i>Annexe 8</i>) + Stylo
2 . Connaître les noms et les modalités de prises des IS	Présentation visuelle des IS, de leurs noms et de leurs modalités de prise : A prendre toujours de la même manière (avant ou pendant les repas), à la même heure, avec un intervalle de 12 heures (si forme LI) ou de 24 heures (si forme LP)	Cartes plastifiées représentant le conditionnement et la galénique des IS (<i>Annexe 9</i>)
3 . Comprendre les changements de posologies et l'intérêt du dosage	Explication de la nécessité d'une bonne observance, de l'intérêt du dosage et de l'adaptation posologique qui en découle : . Trop d'IS : Risque d'apparition d'EI, notamment d'une sensibilité accrue aux infections . Pas assez d'IS : Risque de rejet de greffe	
4 . Nécessité d'un support papier	Remise au patient d'un support papier résumant les informations essentielles à connaître sur les IS + Envoi de ce support papier à son officine référente si le patient en a une	Le support papier remis correspond au « Dépliant immunosuppresseur », créé par la Pharmacie et validé par le service de transplantation cardiaque du CHU de Bordeaux (<i>Annexe 1</i>)

L'interne clôture l'entretien pharmaceutique n°1 avec le questionnaire « entretien n°1 » et revient, au cas par cas, sur les informations qui n'auraient pas été bien comprises par le patient.

L'interne remet ensuite au patient le « dépliant immunosuppresseur » (*Annexe 1*) en lui précisant qu'ils se reverront lors de l'entretien pharmaceutique n°2.

2. Entretien pharmaceutique n°2

Le deuxième entretien pharmaceutique s'effectuera lors de la 1^{ère} venue du patient en HDJ de transplantation cardiaque à l'hôpital Haut-Lévêque, c'est-à-dire environ 15 jours après le début de la réadaptation. L'interne échange avec l'HDJ de transplantation cardiaque sur l'état du patient à recevoir l'entretien, puis ils conviennent ensemble d'une heure de venue en HDJ pour effectuer l'entretien pharmaceutique n°2.

De la même manière que lors de l'entretien pharmaceutique n°1, l'interne se munit de la trame de l'entretien n°2 (*Annexe 10*) et des outils associés. Au début de l'entretien, l'interne présente au patient les objectifs et le déroulement de l'entretien pharmaceutique n°2.

Le questionnaire « entretien n°2 » est effectué et permet de cibler les points à aborder en priorité avec le patient (*Annexe 11*).

Le contenu et la chronologie de l'entretien n°2 sont présentés dans le *Tableau 21*.

Tableau 21 : Contenu de l'entretien pharmaceutique n°2

Difficultés / Attentes des patients transplantés cardiaques	Solution apportée	Outils utilisés
1 . Connaître les conduites à tenir en cas d'oubli et de vomissements	Explication de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise et de vomissements, dépendant des IS qui lui sont prescrits	Cartes plastifiées « en cas d'oubli » et « en cas de vomissements » (Annexe 12) + Stylo
2 . Être sensibilisé aux EI pouvant être rencontrés	Explication de la sensibilité accrue aux infections, de la nécessité de reconnaître les signes d'infection (fièvre, diarrhées, toux...) et de la conduite à tenir (prendre contact avec un médecin) Explication de la prévention de leurs apparitions (prise de médicaments prophylactiques, port d'un masque, hygiène des mains...) Explication du risque accru de développer des cancers et des moyens pour prévenir leur apparition (consultation dermatologue, protection au soleil : porter des vêtements longs, crème solaire indice 50...) Au cas par cas : Explication de l'hirsutisme, de l'apparition d'acné, de tremblements ou de diarrhées	Cartes plastifiées représentant les médicaments prophylactiques (Annexe 13) + Stylo
3 . Connaître les notions d'interactions médicamenteuses et d'automédication	Explication de l'éviction du pamplemousse, du millepertuis et des AINS Explication de l'interdiction de s'automédiquer (toujours demander l'avis à son médecin ou pharmacien)	Cartes plastifiées pamplemousse + Cartes plastifiées millepertuis + Cartes plastifiées médicaments

4 . Connaître la conduite à tenir en cas de projet de procréation	Au cas par cas (patient en âge de procréer ou partenaire en âge de procréer) : Explication sur la nécessité d’avertir son médecin en cas de projet de procréation. Explication sur la prise d’un contraceptif oral efficace et de l’utilisation de préservatifs	
5 . Améliorer l’organisation dans la prise des traitements	Explication sur la possibilité d’utiliser un pilulier ou des alarmes Explication sur la non-disponibilité de certains IS dans certaines officines (commande souvent nécessaire) Envoi de l’ordonnance à l’officine référente du patient (favoriser lien ville-hôpital)	Fax, mail, appel à l’officine de référence du patient

L’interne en pharmacie clôture l’entretien pharmaceutique n°2 par le questionnaire « entretien n°2 » et précise au patient qu’ils se reverront lors de l’entretien pharmaceutique n°3.

3. Entretien pharmaceutique n°3

L’entretien pharmaceutique n°3 sera effectué une fois que le patient aura connu le retour à domicile. En fonction de cette date, qui peut varier d’un patient à un autre, l’entretien sera effectué en HDJ de transplantation cardiaque. Le patient aura alors découvert la prise de médicaments en autonomie en dehors d’un hôpital ou d’un centre de réadaptation, le mettant face à la réalité. Il est important que le patient puisse intégrer son traitement dans son quotidien afin que son observance et son autonomie et sa qualité de vie soient optimales. En ce sens, l’entretien pharmaceutique n°3 est composé de mises en situation reprenant les informations délivrées lors de l’entretien pharmaceutique n°1 et n°2.

Comme lors des deux précédents entretiens, l’interne échange avec l’HDJ de transplantation cardiaque sur l’heure de venue dans le service pour effectuer l’entretien pharmaceutique n°3. Il se munit des outils qui sont associés à ce dernier entretien pharmaceutique.

Les outils utilisés sont des cartes de Barrows (*Annexe 14*). Il s’agit d’une méthode interactive : une situation est inscrite sur la première carte montrée au patient. Pour y répondre, 3 cartes « réponses » lui sont proposées : une des 3 cartes correspond à l’action attendue. Le patient choisit la carte qui lui semble la plus adaptée pour répondre à la situation.

Au dos de ces cartes se trouve l'explication de chaque action réalisée. Le patient et l'interne en pharmacie échangent ensemble sur la thématique abordée et reviennent sur les points qui nécessitent des éclaircissements.

Cet entretien n°3 est composé de diverses situations représentatives de la vie quotidienne d'un patient transplanté cardiaque, comme par exemple l'organisation en cas de voyage, l'automédication, la protection contre le soleil, l'oubli de prise ou la reconnaissance de signes d'infection. Ces cartes de Barrows exposent de nombreuses situations variées et sont déjà utilisées lors des entretiens pharmaceutiques en transplantation rénale, hépatique et pulmonaire au CHU de Bordeaux.

Afin de sélectionner les cartes de Barrows en adéquation avec les besoins du patient, les questionnaires « observance » (*Annexe 2*) et « connaissance » (*Annexe 3*) sont effectués juste avant l'entretien pharmaceutique n°3.

Ce dernier entretien pharmaceutique permet au patient de visualiser directement les conséquences des actions effectuées. Il permet de faire la synthèse des informations délivrées lors des précédents entretiens et de s'assurer de leur bonne compréhension.

L'interne clôture l'entretien pharmaceutique n°3 en échangeant avec le patient sur les 3 entretiens et répond aux questions posées par le patient.

E. Perspectives

Ces entretiens pharmaceutiques chez les patients transplantés cardiaques n'ont pas encore été effectués au CHU de Bordeaux, mais seront conduits très prochainement à partir de novembre 2022.

Nous souhaitons évaluer ces entretiens pharmaceutiques au CHU de Bordeaux dans un an dans le but de les améliorer et de mettre en évidence leur influence sur l'observance et les connaissances des patients transplantés cardiaques vis-à-vis de leur traitement immunosuppresseur.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de mettre en place des entretiens pharmaceutiques chez les patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux. Ces entretiens tendent à répondre aux attentes des patients et des équipes de transplantation cardiaque. La construction de ces entretiens repose sur l'étude que nous avons menée, les échanges d'expériences avec les CHU de Bordeaux et de Bichat et nos données bibliographiques (complications et rejet de greffe).

Les patients transplantés cardiaques connaissent bien leur traitement immunosuppresseur et leur intérêt mais ils rencontrent des difficultés organisationnelles dans la prise de leur traitement et sont demandeurs d'informations supplémentaires sur les effets indésirables pouvant être associés aux IS, les mesures prophylactiques et certaines conduites à tenir face à des situations de la vie courante. Ces difficultés peuvent être un frein à une observance rigoureuse qui est pourtant essentielle à la survie des patients transplantés cardiaques.

Nous avons constaté que les patients ayant suivi un programme d'ETP au CHU de Bichat ont de meilleures connaissances sur leur traitement IS que les autres patients, les rendant plus autonomes dans leur vie quotidienne.

Le pharmacien hospitalier peut jouer un rôle clef dans le parcours du patient transplanté cardiaque en aidant à l'amélioration de sa prise en charge. Nous pensons qu'il est important d'une part de délivrer aux patients transplantés cardiaques les informations essentielles à connaître sur les traitements immunosuppresseurs afin de prévenir le rejet de greffe et les complications en post-transplantation, et d'autre part de s'adapter à leurs attentes que nous avons relevées dans notre étude.

Nous proposons de réaliser trois entretiens pharmaceutiques à des temps différents du parcours des patients venant de recevoir une transplantation cardiaque. Les 2 premiers entretiens pharmaceutiques abordent : les noms et modalités de prise des IS, l'intérêt de leur dosage, les conduites à tenir en cas d'oubli et de vomissements, les effets indésirables et les conduites associées, les risques de l'automédication et des interactions et enfin des conseils d'organisation. Le dernier entretien est composé de mise en situation de la vie quotidienne et reprend les informations délivrées lors des entretiens pharmaceutiques précédents.

Nous souhaitons par la suite réaliser ces 3 entretiens pharmaceutiques auprès des patients transplantés cardiaques au CHU de Bordeaux dès novembre 2022. Leur pertinence sera ré-évaluée dans un an afin de les améliorer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Komajda M, Gandjbakhch I, Dorent R, Leprince P, Trochu JN, Welty C. Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l’adulte. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. févr 2021 [cité 3 avr 2022];205(2):111-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407920306142>
2. Greffe du cœur [Internet]. Institut de cardiologie de l’Université d’Ottawa. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/greffe-du-c%C5%93ur>
3. Insuffisance cardiaque chronique - La maladie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources.univ-poitiers.fr/recos/details/1584/insuffisance_cardiaque_chronique/la_maladie
4. Hosain N, Amin F, Leprince P. Christian Cabrol MD: A Tribute to pioneer cardiac surgeon Christian Cabrol 1 year after his death, on the 50th Anniversary of the First European Human Heart Transplantation that he performed in 1968. Eur Heart J [Internet]. 14 mai 2018 [cité 15 mars 2022];39(19):1661-71. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy195>
5. Sadowsky HS. Cardiac Transplantation: A Review. Phys Ther [Internet]. 1 mai 1996 [cité 16 mars 2022];76(5):498-515. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ptj/76.5.498>
6. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A, Bors V, Rabago G, Miralles A, et al. Current problems in cardiac transplantation. Biomed Pharmacother [Internet]. 1 janv 1989 [cité 15 mars 2022];43(2):87-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0753332289901352>
7. ABM_PG_Organes_Coeur2020.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-08/ABM_PG_Organes_Coeur2020.pdf
8. Réflexions sur 2 000 transplantations cardiaques, expérience de La Pitié – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/reflexions-sur-2-000-transplantations-cardiaques-experience-de-la-pitie/>
9. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-dorganes-donnees-generales-et-methodes>
10. Les modalités du don d’organes ou de tissus - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/respect-de-la-personne-et-vie-privee/article/les-modalites-du-don-d-organes-ou-de-tissus>
11. Don d’organes et évolutions des modalités de refus de (…) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2016 [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/evolution-loi-2016>
12. Bulletin Officiel n°98/34 [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-34/a0342206.htm>

13. ABM_PG_Organes_Prelevement2020.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_Organes_Prelevement2020.pdf
14. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004-800 août 6, 2004.
15. Guide du Score Cœur. :44.
16. Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. The Surgeon [Internet]. 1 juin 2011 [cité 19 août 2022];9(3):160-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1479666X10002726>
17. Anticorps anti-HLA et rejet en transplantation rénale : impact des nouvelles techniques de détection [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-108/anticorps-anti-hla-et-rejet-en-transplantation-renale-impact-des-nouvelles-techniques-de-detection>
18. immunologie de la transplantation, rejets et infections, REv F Labo 2008.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <http://loyce2008.free.fr/Microbiologie/Divers%20maladies%20infectieuses/immunologie%20de%20la%20transplantation,%20rejets%20et%20infections,%20REv%20F%20Labo%202008.pdf>
19. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 1 juin 2017 [cité 15 mars 2022];31(2):237-48. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689617300393>
20. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection - The Journal of Heart and Lung Transplantation [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(05\)00203-2/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(05)00203-2/fulltext)
21. Définitions : immunodépresseur, immunosuppresseur - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/immunod%C3%A9presseur/41757>
22. Cas particuliers - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers>
23. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. Actual Pharm [Internet]. 1 nov 2017 [cité 21 août 2022];56(570):47-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370017303610>
24. a5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cyt_ochromes_6_2.pdf
25. Shu Q, Nair V. Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) as a target in drug discovery. Med Res Rev [Internet]. 2008 [cité 21 août 2022];28(2):219-32. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.20104>

26. Actualité - Mycophénolate : l'ANSM rappelle les conditions de sa prescription et de sa délivrance car son utilisation pendant la grossesse persiste - ANSM [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/mycophenolate-lansm-rappelle-les-conditions-de-sa-prescription-et-de-sa-delivrance-car-son-utilisation-pendant-la-grossesse-persiste>
27. c733dfd28bf547f3947ecc589a312036.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2019/05/07/c733dfd28bf547f3947ecc589a312036.pdf>
28. Yerly P, Mach F, Kalangos A, Rotman S. Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. Rev Médicale Suisse. 2009;6.
29. rap_induction_immunosuppression_31-07-2019.pdf.
30. Dorent R. La vasculopathie du greffon après transplantation cardiaque. :4.
31. Komajda M, Gandjbakhch I, Dorent R, Leprince P, Trochu JN, Welty C. Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l'adulte. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. févr 2021 [cité 26 juin 2022];205(2):111-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407920306142>
32. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 1 juin 2017 [cité 25 août 2022];31(2):237-48. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689617300393>
33. CT-17735_CYMEVAN_PIC_EI_Avis1_CT17735.pdf [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17735_CYMEVAN_PIC_EI_Avis1_CT17735.pdf
34. Présentation [Internet]. SFPC. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
35. 201903-SFPC-Fiche-memo-entretiens-pharmaceutiques.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/01/201903-SFPC-Fiche-memo-entretiens-pharmaceutiques.pdf>
36. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article/29/8/1597/1940617?login=true>
37. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Garrett C, McGinty H, Mulloy LL. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant recipients' adherence and outcomes. Patient Prefer Adherence [Internet]. 2 févr 2008 [cité 26 août 2022];2:287-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770420/>
38. Sam S, Guérin A, Rieutord A, Belaiche S, Bussièrès JF. Roles and Impacts of the Transplant Pharmacist: A Systematic Review. Can J Hosp Pharm [Internet]. 2018 [cité 26 août 2022];71(5):324-37. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209508/>

39. Chambord J, Couzi L, Merville P, Moreau K, Xuereb F, Djabarouti S. Benefit of a pharmacist-led intervention for medication management of renal transplant patients: a controlled before-and-after study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211005276.
40. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
41. Rapport_Education_therapeutique_du_patient.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Education_therapeutique_du_patient.pdf
42. Rôle et missions de l'infirmière de coordination (IDEC) [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.chicas-gap.fr/specialites/cancerologie/role-missions-infirmiere-coordination-idec>
43. Décret n° 2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) - Légifrance [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000796106>
44. Chambéry A. THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE. :144.
45. Rapport_Education_therapeutique_du_patient.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Education_therapeutique_du_patient.pdf
46. Jm B. Le patient expert. :27.
47. Article R4311-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043085621
48. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégue D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: A systematic review. *Patient Educ Couns* [Internet]. 1 nov 2010 [cité 26 août 2022];81(2):148-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399110001837>
49. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES [Internet]. VIDAL. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14959-prevalence-de-la-polymedication-chez-les-personnes-agees-en-france-enquete-de-l-irdes.html>
50. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réacti.pdf [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: http://www.sfgm-tc.com/images/Atelier_7b_-_Adhesion.pdf
51. Qu'est ce que l'observance thérapeutique ? [Internet]. <https://www.lamedicale.fr/>. 2021 [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lamedicale.fr/vous-informer/qu-est-ce-que-l-observance-therapeutique>

52. Dobbels F, De Geest S, van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: A 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 1 nov 2004 [cité 26 août 2022];23(11):1245-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249803004728>
53. Hugon A. Prédire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté: étude PrATIS. :64.
54. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 26 août 2022];70(1):15-25. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450911001374>
55. Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 1 avr 2009 [cité 26 août 2022];66(7):657-64. Disponible sur: <https://doi.org/10.2146/ajhp080064>
56. [memoire_das_etp_imane_iraqi.pdf](#) [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/endocrinologie_diabetologie_hypertension_et_nutrition/memoire_das_etp_imane_iraqi.pdf
57. [evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf](#) [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
58. Résumé des caractéristiques du produit - MILLEPERTUIS PILEJE, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68773676&typedoc=R>
59. Chaudier R. Interactions plantes et médicaments post-greffe: participation à HEDRINE. :116.
60. Cofán F, Gutiérrez R, Beardo P, Campistol JM, Oppenheimer F, Alcover J. [Interaction between sildenafil and calcineurin inhibitors in renal transplant recipients with erectile dysfunction]. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2002;22(5):470-6.
61. [pour_aller_plus_loin_-_les_chiffres_cles.pdf](#) [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2017/10/pour_aller_plus_loin_-_les_chiffres_cles.pdf
62. Questionnaire de Girerd [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://questionnaire-de-girerd.com/>
63. [fichier_these_nathalie_cerqueirace14f.pdf](#) [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/1338/fichier_these_nathalie_cerqueirace14f.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Dépliant immunosuppresseur



Après votre greffe, votre médecin vous a prescrit des médicaments immunosuppresseurs. Ils sont **indispensables** pour prévenir le rejet de votre greffon, et devront être poursuivis **toute votre vie**.

Comment agissent mes médicaments ?

Les immunosuppresseurs diminuent l'activité du système immunitaire pour **empêcher ce dernier de rejeter le nouvel organe greffé**. Ils agissent chacun à différents niveaux sur les globules blancs, responsables de la défense de l'organisme.

Médicament	Comment dois-je le prendre ?	Que faire si je l'oublie ? (Ne jamais doubler la dose !!)		Que faire si je vomis ?		Quels sont les éventuels effets indésirables ?
		Je prends la dose s'il reste :	Je ne prends pas la dose et j'attends la prochaine prise s'il reste :	Je reprends la dose si je vomis :	Je ne reprends pas la dose et j'attends la prochaine prise si je vomis :	
☐ Ciclosporine NEORAL® <i>Capsule</i>	2 fois par jour, <u>matin et soir</u> , par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> : avec <u>ou</u> sans nourriture et à la même heure	Plus de 6 heures avant la prochaine prise	Moins de 6 heures avant la prochaine prise	Dans l'heure après avoir pris NEORAL®	Plus d'une heure après avoir pris NEORAL®	Tremblements Pilosité augmentée Gingivites (gonflement des gencives, douleurs) Augmentation tension artérielle
☐ Tacrolimus PROGRAF® Gélule, ADOPT® Gélule MODIGRAF® Poudre pour suspension buvable	2 fois par jour, <u>matin et soir</u> , par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> : avec <u>ou</u> sans nourriture et à la même heure	Plus de 6 heures avant la prochaine prise	Moins de 6 heures avant la prochaine prise	Dans les 30 min après avoir pris PROGRAF®, ADOPT®	Plus de 30 min après avoir pris PROGRAF®, ADOPT®	Tremblements, crampes Perte de cheveux Augmentation de la tension artérielle Diabète et dyslipidémie
☐ Tacrolimus ADVAGRAF®, ENVARSUS® <i>Gélule à libération prolongée</i>	1 fois par jour <u>le MATIN</u> , par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> : avec <u>ou</u> sans nourriture et à la même heure	Plus de 12 heures avant la prochaine prise	Moins de 12 heures avant la prochaine prise	Dans l'heure après avoir pris ADVAGRAF®, ENVARSUS®	Plus d'une heure après avoir pris ADVAGRAF®, ENVARSUS®	Tremblements, crampes Perte de cheveux Augmentation de la tension artérielle Diabète et dyslipidémie
☐ Mycophénolate mofétil CELLCEPT® <i>Comprimé</i>	2 fois par jour, <u>matin et soir</u> au milieu du repas, par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> , à la même heure	Plus de 6 heures avant la prochaine prise	Moins de 6 heures avant la prochaine prise	Dans les 30 min après avoir pris CELLCEPT®	Plus de 30 min après avoir pris CELLCEPT®	Diarrhée ou troubles digestifs (nausées)
☐ Mycophénolate sodique MYFORTIC® <i>Comprimé gastro-résistant</i>	2 fois par jour, <u>matin et soir</u> au milieu du repas, par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> , à la même heure	Plus de 6 heures avant la prochaine prise	Moins de 6 heures avant la prochaine prise	Dans l'heure après avoir pris MYFORTIC®	Plus d'une heure après avoir pris MYFORTIC®	Diarrhée ou troubles digestifs (nausées)
☐ Corticoïdes : Prednisone CORTANCYL® <i>Comprimé</i> Prednisolone SOLUPRED® <i>Comprimé orodispersible</i>	1 fois par jour <u>le MATIN</u> pendant le repas <i>Avaler CORTANCYL® avec de l'eau</i> <i>Laisser fondre SOLUPRED® sous la langue ou le laisser dissoudre dans un verre d'eau</i>	Je prends mes comprimés dès que possible dans la journée, je ne double pas la dose suivante		Dans les 30 min après avoir pris CORTANCYL® SOLUPRED®	Plus de 30 min après avoir pris CORTANCYL® SOLUPRED®	Œdèmes (ils retiennent le sel et l'eau) Prise de poids Fonction des muscles Ostéoporose Hypertension artérielle Diabète
☐ Evérolimus CERTICAN® <i>Comprimé (0.25 - 0.5 - 0.75 mg)</i> <i>Comprimé orodispersible (0.1 - 0.2 mg)</i>	2 fois par jour, <u>matin et soir</u> , par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> : avec <u>ou</u> sans nourriture et à la même heure	Plus de 6 heures avant la prochaine prise	Moins de 6 heures avant la prochaine prise	Dans les 30 min après avoir pris CERTICAN®	Plus de 30 min après avoir pris CERTICAN®	Aphtes Œdèmes Retard de cicatrisation
☐ Azathioprine IMUREL® <i>Comprimés pelliculés</i>	1 fois par jour, <u>le MATIN</u> , par voie orale, <u>toujours de la même façon</u> : avec <u>ou</u> sans nourriture et à la même heure	Plus de 12 heures avant la prochaine prise	Moins de 12 heures avant la prochaine prise	Dans les 30 min après avoir pris IMUREL®	Dans les 30 min après avoir pris IMUREL®	Troubles digestifs (nausées)



Comment m'organiser de façon à ne pas oublier mes médicaments ?

Il est très important de prendre votre traitement à heures fixes, toujours de la même façon.

Vous pouvez programmer des **alarmes** (sur votre montre, votre téléphone portable...).

Vous pouvez aussi utiliser un **pilulier**.

Pour bien s'organiser avec son pilulier, il est conseillé de :

- Choisir un jour de la semaine pour préparer toutes les prises de la semaine
- N'avoir qu'un seul pilulier
- Laisser les médicaments dans leur blister avant de les mettre dans le pilulier, car ils risqueraient de s'altérer

Puis-je prendre d'autres médicaments ?

Les immunosuppresseurs interagissent avec beaucoup de médicaments. Certains médicaments peuvent modifier les taux sanguins des immunosuppresseurs, en les diminuant (= **risque de rejet**) ou au contraire en les augmentant (= **risque d'effets toxiques**).

Des aliments peuvent aussi déséquilibrer les immunosuppresseurs, comme le **pamplemousse** et l'**orange amère** (ou orange de Séville), ainsi que des plantes comme le **millepertuis**.

Ne prenez aucun autre médicament sans interroger votre médecin ou votre pharmacien (même ceux obtenus sans ordonnance, ou à base de plantes).

Quels sont les risques liés à mon traitement ?

Avec les immunosuppresseurs, vous êtes plus sensible à l'exposition au soleil. En cas d'exposition au soleil (balade, jardinage, voiture...etc.), il est **indispensable de se protéger** en :

- Portant un chapeau ET des vêtements longs
- Utilisant une crème solaire à indice de protection élevé (indice 50)

La prise d'immunosuppresseur augmente le risque de développer une infection.



Lavez-vous les mains régulièrement, et évitez le contact avec des personnes infectées. N'hésitez pas à contacter votre médecin si vous avez des signes d'infection (fièvre...).

En cas de fièvre > 38°C, surveillez votre température plusieurs fois dans la journée. Si elle persiste plus de 24h, prévenez votre médecin traitant.

Lorsqu'on prend des immunosuppresseurs, une **contraception efficace** est nécessaire, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Si vous avez un projet de procréation, discutez-en avec l'équipe médicale responsable de la greffe avant d'arrêter votre contraception.

Que dois-je faire en cas de déplacement ou de voyage ?

Pensez à prendre avec vous votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre ordonnance en cours pour un éventuel renouvellement.

Si vous voyagez en avion, gardez votre traitement avec vous en cabine, ainsi que votre certificat médical.

Vérifiez les vaccinations. Attention ! Les vaccins vivants sont contre-indiqués (STAMARIL, BCG...)

En cas de décalage horaire, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien

Contact du service de transplantation



Version 5 - Oct 2020

PÔLE PRODUITS DE SANTÉ
PHARMACIE

Le traitement immunosuppresseur du patient transplanté

Information à l'attention des patients



Parcours pharmaceutique des patients transplantés au CHU de Bordeaux

Document élaboré et validé par :
- les pharmaciens du pôle Produits de Santé
- les services de transplantations Cardiaques, Hépatiques, Pulmonaires et Rénales.
- Validation COPSIT CHU Bordeaux - Mai 2020
Version 5 - Oct 2020

Document remis le :

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	☐	☐

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Annexe 3 : Questionnaire connaissance des traitements créé par la Pharmacie du CHU de Bordeaux



FICHE CONNAISSANCE DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Nom :	Prénom :
Âge :	Sexe :
Profession actuelle/ancienne :	Date de la greffe cardiaque :

- 1) Pouvez-vous citer vos traitements immunosuppresseurs, leur dosage ainsi que leur moment de prise ?

- 2) Avez-vous des médicaments qui se dosent dans le sang ?
 - a. Oui mais je n'en connais pas la raison
 - b. Oui et j'en connais la raison qui est la suivante :
 - c. Non
 - d. Je ne sais pas

- 3) Si oui à la question 2) : Pouvez-vous nommer ce(s) médicament(s) ?

- 4) Vous oubliez de prendre vos traitements immunosuppresseurs avec 2 heures de retard par rapport à votre heure habituelle de prise. Que faites-vous ?
 - a. Je ne prends pas la dose oubliée et je prends la dose suivante à l'heure habituelle
 - b. Je ne prends pas la dose oubliée et je prends la prise suivante à l'heure habituelle et je doublerai la dose
 - c. Je prends la dose oubliée sans attendre et prendrais la dose suivante à l'heure habituelle
 - d. Je ne sais pas quelle est la conduite à tenir

- 5) Vous vomissez 20 minutes après avoir pris vos traitements immunosuppresseurs. Que faites-vous ?
 - a. J'attends de prendre la dose suivante à l'heure habituelle
 - b. J'attends de prendre la prise suivante à l'heure habituelle et je doublerai la dose
 - c. Je reprends mes traitements immunosuppresseurs sans attendre et prendrai la dose suivante à l'heure habituelle
 - d. Je ne sais pas quelle est la conduite à tenir

- 6) Avec la prise de votre traitement immunosuppresseur :
 - a. Vous êtes plus exposé au risque d'infection
 - b. Vous prenez des médicaments qui permettent de prévenir l'apparition d'infection
 - c. Vous n'avez pas de mesures particulières à respecter en ce qui concerne l'exposition au soleil
 - d. Vous devez vous protéger du soleil
 - e. Aucune de ces réponses
 - f. Je ne sais pas

- 7) Est-ce que certains aliments peuvent interagir avec vos traitements immunosuppresseurs ?
 - a. Non
 - b. Oui, comme par exemple :
 - c. Je ne sais pas

- 8) Est-ce que certains médicaments peuvent interagir avec vos traitements immunosuppresseurs ?
 - a. Non
 - b. Oui
 - c. Je ne sais pas

- 9) Quelles informations auriez-vous aimées recevoir sur vos traitements immunosuppresseurs à la suite de votre greffe cardiaque ? Vous pouvez répondre au dos de la feuille.

Annexe 4 : Quotation du questionnaire connaissance des traitements



Quotation questionnaire connaissance des traitements

- 1) Pouvez-vous citer vos traitements immunosuppresseurs, leur dosage ainsi que leur moment de prise ? (Total = 9 points)
 - 1 point par IS cité
 - 1 point par dosage cité
 - 1 point par moment de prise cité
 - Total (normalement 3 IS) = 9. Sinon, produit en croix.
- 2) Avez-vous des médicaments qui se dosent dans le sang ? (Total = 1 point)
 - a. Oui mais je n'en connais pas la raison (0,5)
 - b. Oui et j'en connais la raison qui est la suivante : (1)
 - c. Non (0)
 - d. Je ne sais pas (0)
- 3) Si oui à la question 2) : Pouvez-vous nommer ce(s) médicament(s) ? (Total = 1 point)
- 4) Vous oubliez de prendre vos traitements immunosuppresseurs avec 2 heures de retard par rapport à votre heure habituelle de prise. Que faites-vous ? (Total = 1 point)
 - a. Je ne prends pas la dose oubliée et je prends la dose suivante à l'heure habituelle (0)
 - b. Je ne prends pas la dose oubliée et je prends la prise suivante à l'heure habituelle et je doublerai la dose (0)
 - c. Je prends la dose oubliée sans attendre et prendrais la dose suivante à l'heure habituelle (1)
 - d. Je ne sais pas quelle est la conduite à tenir (0)
- 5) Vous vomissez 20 minutes après avoir pris vos traitements immunosuppresseurs. Que faites-vous ? (Total = 1 point)
 - a. J'attends de prendre la dose suivante à l'heure habituelle (0)
 - b. J'attends de prendre la prise suivante à l'heure habituelle et je doublerai la dose (0)
 - c. Je reprends mes traitements immunosuppresseurs sans attendre et prendrai la dose suivante à l'heure habituelle (1)
 - d. Je ne sais pas quelle est la conduite à tenir (0)
- 6) Avec la prise de votre traitement immunosuppresseur : (Total = 3 points)
 - a. Vous êtes plus exposé au risque d'infection (1)
 - b. Vous prenez des médicaments qui permettent de prévenir l'apparition d'infection (1)
 - c. Vous n'avez pas de mesures particulières à respecter en ce qui concerne l'exposition au soleil (0)
 - d. Vous devez vous protéger du soleil (1)
 - e. Aucune de ces réponses (0)
 - f. Je ne sais pas (0)
- 7) Est-ce que certains aliments peuvent interagir avec vos traitements immunosuppresseurs ? (Total = 3 points)
 - a. Non (0)
 - b. Oui, comme par exemple : (1) si pamplemousse (+1) et millepertuis (+1)
 - c. Je ne sais pas (0)
- 8) Est-ce que certains médicaments peuvent interagir avec vos traitements immunosuppresseurs ? (Total = 1 point)
 - a. Non (0)
 - b. Oui (1)
 - c. Je ne sais pas (0)

Total sur 20 points

20/20 = Connaissance parfaite des IS.

0/20 = Pas de connaissance des IS.

Annexe 5 : Questionnaire ressenti-patient en post-transplantation cardiaque.



Fiche ressenti-patient en post-transplantation cardiaque :

Nom :

Prénom :

Traitement immunosuppresseur en cours :

- 1) Que pensez-vous de vos traitements ?
- 2) Quand vous a-t-on parlé pour la première fois de vos traitements anti-rejet ?
 - a. Qu'avez-vous ressenti lorsqu'on vous en a parlé ?
 - b. Selon vous, un autre moment aurait-il été plus opportun pour en parler ? (Avant la greffe ? Après la greffe ? A plusieurs reprises ?)
- 3) Quelles informations seraient, selon vous, importantes à aborder en ce qui concerne vos médicaments/traitements anti-rejet ?
 - a. Quelles informations sur vos médicaments aimeriez-vous ou auriez-vous aimé recevoir ?
- 4) Avez-vous déjà participé à une séance d'ETP ? (Atelier, échange autour des médicaments avec d'autres patients transplantés)
- 5) Comment avez-vous vécu votre retour au domicile ?
- 6) Avez-vous rencontré des difficultés avec vos traitements au début de leur mise en place ?
 - a. Au moment de votre retour à domicile ? (pilulier ; alarme ; pharmacie ; prise de sang...)
 - b. Quelle relation entretenez-vous avec votre pharmacien d'officine ? (même pharmacie ? aides ?)
 - c. Comment vous organisez-vous pour prendre vos médicaments dans la journée ? (alarme ; pilulier...)
 - d. Quelle méthode utilisez-vous pour préparer vos médicaments ?
- 7) Vous a-t-on parlé des EI des immunosuppresseurs ?
 - a. En avez-vous rencontré à la suite de leur mise en place ? Si oui, lesquels ?
 - b. Comment avez-vous réagi face à leurs apparitions ?

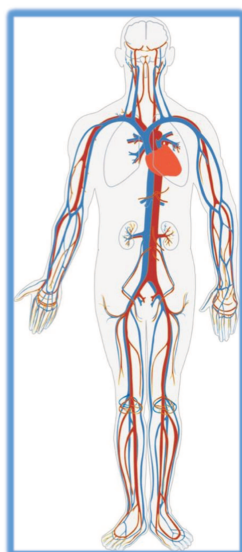
Annexe 6 : Trame de l'entretien pharmaceutique n°1

Entretien pharmaceutique n°1: TRANSPLANTATION CARDIAQUE													
Date de l'entretien : / /		☐ avec le patient ? ☐ une autre personne ?											
Médicaments immunosuppresseurs :		Médicaments anti-infectieux :											
-		-											
-		-											
-		-											
Sérologie CMV : D / R													
PATIENT													
Nom :		Prénom :											
Date de naissance : / /		Pathologie initiale :											
Sexe : ☐ M ☐ F		Date de la greffe : / /											
Poids :		Clairance rénale :											
Mode de vie : ☐ seul ☐ en famille ☐ autre :													
Le patient gère-t-il son traitement seul ? ☐ Oui ☐ Non Si Non :													
Profession :													
Officine référente :													
Dossier Médical Partagé ? (Accord oral nécessaire).....													
GÉNÉRALITÉS													
PRESENTATION	■ Présentation ■ Contexte et objectif de l'entretien												
TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR													
EXPLICATION GREFFON VS SYSTEME IMMUNITAIRE	Système immunitaire = Présent depuis la naissance, nous défend face aux éléments étrangers. Greffon = Organe porteur de marqueurs propres au donneur → Reconnu comme un corps étranger par le système immunitaire. Le système immunitaire s'attaque au greffon. → Rejet de greffe												
INTERET ET MODE D'ACTION DES IS	Pour éviter cela, il existe un large panel de médicament, les IS ou anti-rejets, qui vont lutter contre l'action néfaste du système immunitaire et permettre d'éviter le rejet du greffon. Présentation des boîtes et des comprimés/gélules d'IS.												
MODALITES DE PRISE DES IS	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>À prendre fois par jour</td> <td>À prendre fois par jour</td> <td>À prendre fois par jour</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Posologie</td> <td colspan="2">À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière.</td> <td rowspan="2">A prendre le matin</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Espacement de 12h si 2 fois par jour, 24 h si 1 fois par jour</td> </tr> </table>				À prendre fois par jour	À prendre fois par jour	À prendre fois par jour	Posologie	À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière.		A prendre le matin	Espacement de 12h si 2 fois par jour, 24 h si 1 fois par jour	
	À prendre fois par jour	À prendre fois par jour	À prendre fois par jour										
Posologie	À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière.		A prendre le matin										
	Espacement de 12h si 2 fois par jour, 24 h si 1 fois par jour												
En cas d'utilisation de pilulier, il ne faut pas déconditionner les anti-rejets en avance.													
SUIVI THERAPEUTIQUE	Tacrolémie/Ciclosporinémie : Date du dernier dosage : / / IS = médicaments à marge thérapeutique étroite → Suivi des concentrations sanguines grâce à des dosages sanguins réalisés lors des consultations. - Si résultat trop haut = Trop de médicament → Risque de toxicité (dont le risque infectieux). - Si résultat trop bas = Pas assez de médicament → Risque de rejet. ⇒ Adaptation posologique												

Questionnaire entretien pharmaceutique n°1 :

- 1- Je pourrai arrêter mes médicaments anti-rejet dans un an.
- 2- Connaissez-vous le nom de vos traitements anti-rejet ?
 - ❖ Le SOLUPRED/CORTANCYL (corticoïdes) qui m'est prescrit est un anti-rejet.
(poser la question si non cité)
- 3- À quel moment de la journée prenez-vous vos traitements anti-rejet ?
- 4- Je peux prendre mes médicaments anti-rejet à n'importe quelle heure.
- 5- Je prends mes anti-rejets à distance des repas.
- 6- La dose de mes médicaments anti-rejet est adaptée en fonction de ma prise de sang.
(VRAI si tacrolimus/ciclosporine)
- 7- Comme je prends des médicaments anti-rejet, je suis plus sensible aux infections.

Annexe 8 : Carte plastifiée « corps humain transplanté cardiaque »



Annexe 9 : Carte plastifiée « conditionnement des médicaments IS » (ici exemple du PROGRAF Tacrolimus en gélule)



Annexe 10 : Trame de l'entretien pharmaceutique n°2

N° Chambre

Entretien pharmaceutique n°2 : TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Date de l'entretien : / /

☐ avec le patient ? ☐ une autre personne ?

Médicaments immunosuppresseurs :

Médicaments anti-infectieux :

-
-
-

-
-
-

Sérologie CMV : D /R

PATIENT

Nom : Prénom :

Pathologie initiale :

Date de naissance :/...../.....

Date de la greffe :/...../.....

Sexe : ☐ M ☐ F

Poids :

Clairance rénale :

RAPPEL MODALITES DE PRISE DES IS CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI ET DE VOMISSEMENTS	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>À prendre fois par jour :</td> <td>À prendre fois par jour</td> <td>À prendre fois par jour</td> </tr> <tr> <td>Posologie</td> <td colspan="2">À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière. (Espace de 12h si 2 fois par jour).</td> <td>A prendre le matin</td> </tr> <tr> <td>Oubli</td> <td>< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié</td> <td>< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié</td> <td>Prendre les comprimés dès que possible</td> </tr> <tr> <td>Vomissements</td> <td>< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose</td> <td>< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose</td> <td>< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose</td> </tr> </table>		À prendre fois par jour :	À prendre fois par jour	À prendre fois par jour	Posologie	À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière. (Espace de 12h si 2 fois par jour).		A prendre le matin	Oubli	< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié	< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié	Prendre les comprimés dès que possible	Vomissements	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose	☐
			À prendre fois par jour :	À prendre fois par jour	À prendre fois par jour													
		Posologie	À prendre toujours à la même heure et toujours de la même manière. (Espace de 12h si 2 fois par jour).		A prendre le matin													
		Oubli	< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié	< h : prendre le cp oublié > h : ne pas prendre le cp oublié	Prendre les comprimés dès que possible													
Vomissements	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose	< : reprendre une dose > : ne pas reprendre une dose															
COMPLICATIONS INFECTIEUSES	Diminution de l'efficacité du système immunitaire contre les agents infectieux → Sensibilité accrue aux infections. ■ <u>Reconnaître une infection</u> : Infections les plus courantes + symptômes : Infection urinaire (brûlures mictionnelles, urines malodorantes et troubles), infection pulmonaire (toux, gêne respiratoire, essoufflements, crachats), infection de la cicatrice (douleur, chaleur, gonflement, écoulement), infection digestive (diarrhées, vomissements). ■ <u>Réagir</u> : Surveillance de la température : Si $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant plus de 24h → Appeler un médecin. ■ <u>Diminuer le risque d'infection</u> - Traitements anti-infectieux : - Hygiène : Lavage des mains régulier et hygiène bucco-dentaire : Brossage de dents après chaque repas, consultation chez le dentiste une fois par an. - Éviter les zones de travaux (poussières en suspension dans l'air), les contacts rapprochés avec les animaux et les personnes malades ; port de masque avec personnes malades. ■ <u>Vaccination</u> : - Vérifier qu'ils sont à jour. - Vaccins vivant atténués (fièvre jaune, ROR, BCG, varicelle) contre-indiqués.			☐														
	AUTRES COMPLICATIONS	■ Risque accru de cancer (cutané et lymphome) : Diminution de l'efficacité du système immunitaire contre les cellules cancéreuses. - Protection solaire : Vêtements longs, crème d'indice 50+ à renouveler toutes les 2h, pas d'exposition entre 11h et 16h. - Consultation chez le dermatologue une fois par an. ■ Risque d'hyperglycémie, voire diabète.			☐													

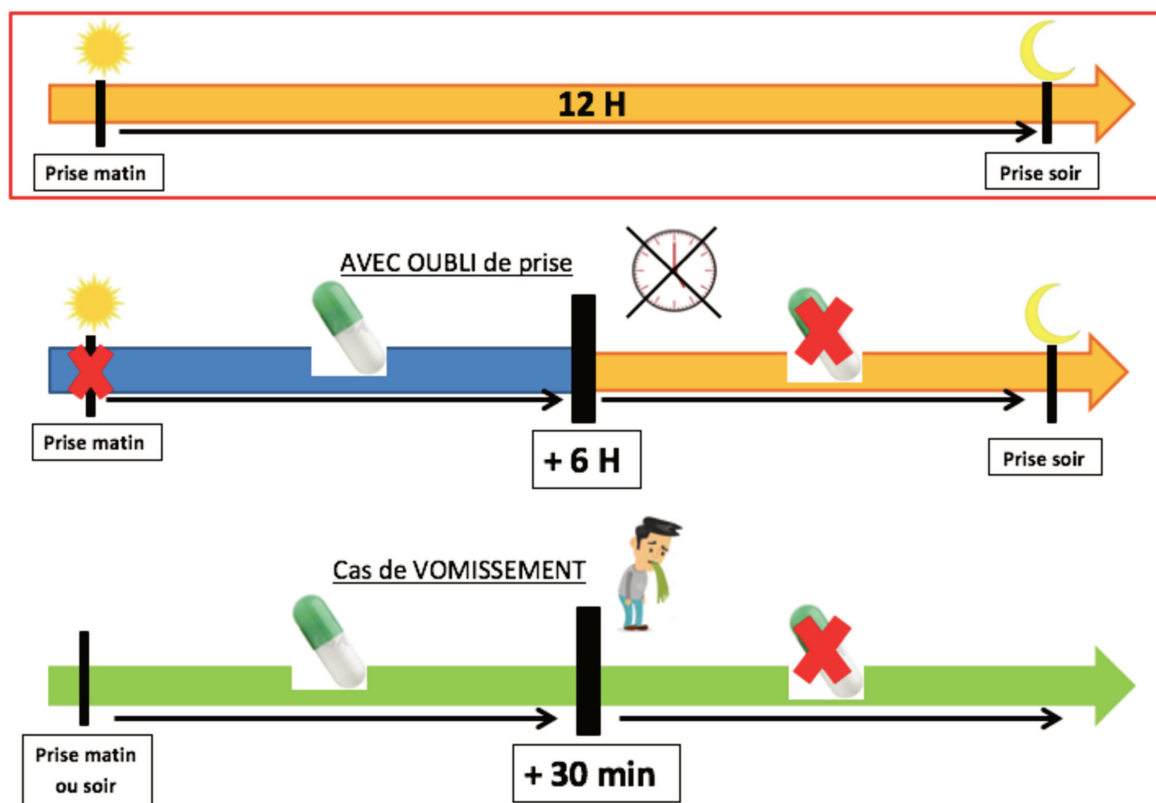
AUTOMEDICATION ET INTERACTIONS	▪ Automédication ? IS = médicament avec lesquels il existe beaucoup d'interactions. Pas d'automédications (sauf paracétamol). ▪ Consommation de pamplemousse et/ou millepertuis ? Contre-indiqués avec les IS. Pamplemousse → Inhibiteur enzymatique → Risque infectieux (= inhibition de la dégradation = augmentation de la biodisponibilité = augmentation de la toxicité) Millepertuis → inducteur enzymatique → Risque de rejet (= induction de la dégradation = diminution de la biodisponibilité = diminution de l'efficacité) ▪ Consommation d'alcool ? Alcool déconseillé avec les IS.	☐
AUTRE	▪ Toujours en avoir une d'avance et la dernière ordonnance sur soi en cas d'imprévu. ▪ Prévenir tous les professionnels de santé du traitement immunosuppresseur. ▪ Méthode contraceptive efficace pour les femmes en âge de procréer et les hommes + procréation déconseillée sous IS.	☐

Annexe 11 : Questionnaire de l'entretien pharmaceutique n°2

Questionnaire entretien pharmaceutique n°2 :

- 1- Je prends le BACTRIM :
 - ❖ Tous les jours
 - ❖ Tous les 2 jours
 - ❖ 3/semaine
- 2- En cas de douleurs, je peux prendre un anti-inflammatoire non stéroïdien (Aspirine, Nurofen, Ibuprofène, Advil, Voltarène, etc)
- 3- Si je suis gêné par un effet indésirable de mon traitement, je peux diminuer la dose sans avis médical.
- 4- Quel est le risque encouru si je ne prends pas régulièrement mes anti-rejets ? (perte du greffon)
- 5- Pour éviter d'oublier mes médicaments, je peux utiliser plusieurs piluliers ? (voiture, chez les proches, etc) (FAUX, mais expliquer qu'on peut en avoir un sur soi pour les déplacements/imprévus)
- 6- Parmi les aliments suivants lesquels peuvent interagir avec mes médicaments anti-rejet :
 - ❖ Pamplemousse
 - ❖ Ananas
 - ❖ Verveine
 - ❖ Millepertuis (tisane)

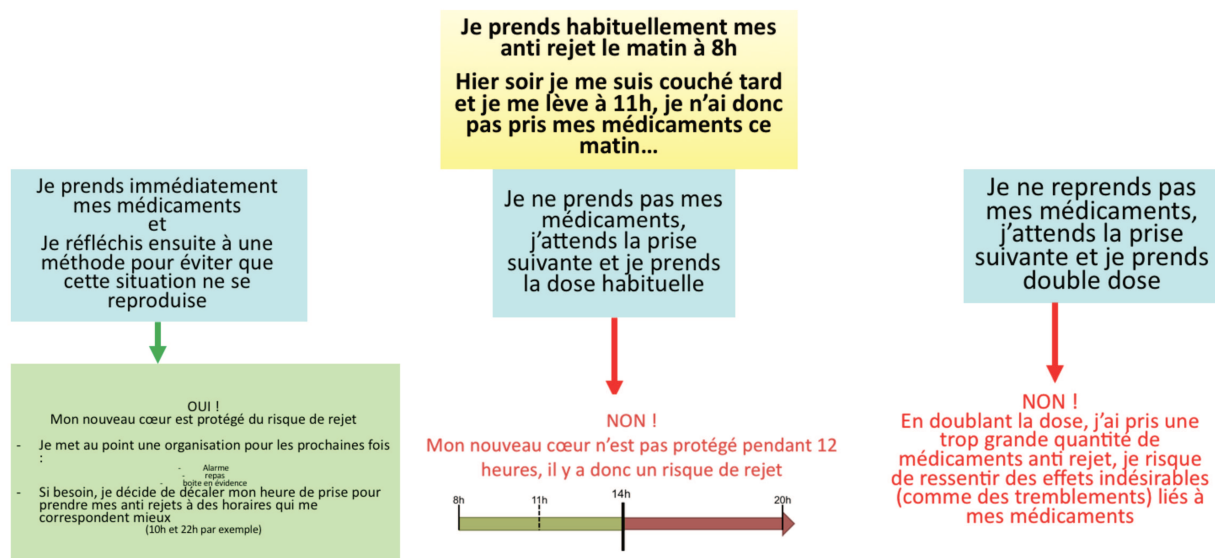
Annexe 12 : Cartes plastifiées « en cas d'oubli de prise » et « en cas de vomissements »



Annexe 13 : Cartes plastifiées médicaments utilisés en prophylaxie (exemple du BACTRIM Cotrimoxazole)



Annexe 14 : Exemple de mise en situation par les cartes de Barrows



RÉSUMÉ – MOTS CLEFS

La transplantation cardiaque impose la prise à vie d'un traitement immunosuppresseur qui nécessite une observance optimale afin d'éviter le rejet de greffe. Le patient transplanté cardiaque peut avoir des difficultés à intégrer dans son quotidien ce traitement chronique à risque d'effets indésirables qui demande une rigueur dans l'organisation des prises. Afin de le rendre acteur de sa santé et de prévenir l'apparition de complications en post-transplantation cardiaque, il paraît important de lui proposer un accompagnement personnalisé. En ce sens, le pharmacien hospitalier peut jouer un rôle clef dans l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse du patient transplanté cardiaque par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. L'objectif de notre travail a été de construire des entretiens pharmaceutiques au nombre de trois et à des temps différents du parcours du patient transplanté cardiaque au CHU de Bordeaux afin de répondre aux attentes et aux difficultés rencontrées par les patients en post-transplantation cardiaque.

Mots clefs : Entretien pharmaceutique ; Immunosuppresseur ; Transplantation cardiaque ; Pharmacie clinique

SERMENT DE GALIEN



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

RÉSUMÉ – MOTS CLEFS

La transplantation cardiaque impose la prise à vie d'un traitement immunosuppresseur qui nécessite une observance optimale afin d'éviter le rejet de greffe. Le patient transplanté cardiaque peut avoir des difficultés à intégrer dans son quotidien ce traitement chronique à risque d'effets indésirables qui demande une rigueur dans l'organisation des prises. Afin de le rendre acteur de sa santé et de prévenir l'apparition de complications en post-transplantation cardiaque, il paraît important de lui proposer un accompagnement personnalisé. En ce sens, le pharmacien hospitalier peut jouer un rôle clef dans l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse du patient transplanté cardiaque par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. L'objectif de notre travail a été de construire des entretiens pharmaceutiques au nombre de trois et à des temps différents du parcours du patient transplanté cardiaque au CHU de Bordeaux afin de répondre aux attentes et aux difficultés rencontrées par les patients en post-transplantation cardiaque.

Mots clefs : Entretien pharmaceutique ; Immunosuppresseur ; Transplantation cardiaque ; Pharmacie clinique
