

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
***Suivi pharmaceutique du sujet greffé rénal suivi au service de néphrologie
CHU Tlemcen***

Présenté par :
BEN-YELLES Izhar Falek
MERAD BOUDIA Fatima Zohra Ikram

Soutenu le
13 Juin 2024

Jury

Président :

Pr KARA-HADJ SAFI Lamia

Professeur en néphrologie

Membres :

Dr ABOUREJAL Nesrine

Maitre de conférences classe A en toxicologie

Dr YUCEF Amina

Maitre-assistante en pharmacie clinique

Encadrant :

Dr BOUKLI HACENE Mohammed Nassim

Maitre-assistant en pharmacie clinique

Année universitaire : 2023-2024

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir aidé à réaliser ce modeste travail.

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude envers notre encadrant, **Dr. M. N. BOUKLI HACENE**, maitre-assistant en pharmacie clinique, pour sa patience, son soutien, sa disponibilité et sa bienveillance qui ont été d'une grande aide pour mener à bien cette étude.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance envers la présidente du jury, **Pr. KARA-HADJ SAFI**, cheffe de l'unité de greffe rénale au service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU Tlemcen, pour son accueil courtois, sa précieuse collaboration, ainsi que pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant ce jury.*

*Nous remercions vivement **Dr N. ABOUREJAL**, maitre de conférences classe A en toxicologie et **Dr A. YUCEF**, maitre-assistante en pharmacie clinique pour le grand honneur qu'elles nous font en acceptant de juger ce travail.*

*Nous remercions également tout le personnel du service de Néphrologie-Hémodialyse CHU Tlemcen, plus particulièrement la résidente **Dr. N. SENOUSSAOUI** et la pharmacienne **Dr. A. HADJ KADDOUR**, merci pour votre aide, votre patience et vos conseils.*

Aux patients greffés rénaux, nous vous remercions de votre gentillesse et de votre coopération.

Dédicaces

A mes très chers parents,

Pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible. Merci de m'avoir inculqué les valeurs de persévérance et de détermination, pour votre foi en moi qui a été une source d'inspiration quotidienne.

Je suis infiniment reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

A ma sœur et mes frères,

Pour votre présence réconfortante, votre complicité et vos conseils précieux qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours.

A mon beau-frère et mes belles-sœurs,

Pour votre bienveillance et votre soutien chaleureux.

A mes nièces et neveux,

Pour votre joie de vivre et votre enthousiasme contagieux.

A toute ma famille,

Pour votre amour et vos encouragements.

A mon binôme,

Pour ton amitié précieuse et ta bonne compagnie durant notre cursus. Ta présence a été inestimable dans la réalisation de ce travail.

A mes amis et collègues,

Pour les moments partagés, l'entraide et le soutien mutuel qui ont enrichi cette expérience.

BEN-YELLES Izhar Falek

Dédicaces

A mes très chers parents,

Merci infiniment d'avoir cru en moi. Sans votre soutien, je ne serais jamais arrivé là où je suis aujourd'hui. Vous avez traversé tant d'épreuves et de stress ces dernières années, et je m'en excuse. J'espère vous avoir rendu fier de moi.

A mon grand-père paternel,

Même si tu n'es plus parmi nous, ton souvenir demeure vivant en moi chaque jour. Merci pour les valeurs et les leçons de vie que tu m'as transmises. Ton amour, ta sagesse et ta générosité ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mon grand-père maternel,

Je regrette de ne pas avoir eu plus de temps avec toi. Je te dédie cette thèse en hommage à ton amour pour le savoir et à la personne exceptionnelle que tu étais.

A mes grands-mères,

Pour votre amour inconditionnel et votre bienveillance, que Dieu vous protège et vous garde auprès de nous encore longtemps.

A mon oncle,

Tes conseils précieux et ton expertise m'ont permis de mener à bien ce travail. Je te remercie du fond du cœur pour ton aide.

A toute ma famille,

Merci pour votre amour et votre soutien.

A mon binôme,

Ta brillante expertise, ta patience infinie et ton amitié sincère ont transformé ce cursus et ce mémoire en une aventure extraordinaire. Merci d'avoir partagé ce parcours avec moi

A mes tous amis,

Pour les bons moments que nous avons passé ensemble tout au long de notre cursus.

MERAD BOUDIA Ikram

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations	ix
INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE	3
Chapitre 1 : L'insuffisance rénale	4
I. Définition de l'insuffisance rénale.....	4
II. Insuffisance rénale chronique.....	4
III. Modalité thérapeutique de l'IRC terminale	5
1. Hémodialyse.....	5
2. Dialyse péritonéale	5
3. Transplantation rénale.....	5
III. Suivi d'un transplanté rénal	6
Chapitre 2: Pharmacie clinique et activités.....	7
I. Définition de la pharmacie clinique	7
II. Activités de pharmacie clinique à l'hôpital.....	7
III. Activités de pharmacie clinique en officine.....	7
IV. Le suivi pharmaceutique.....	7
V. Conciliation médicamenteuse.....	8
1. Définition	8
2. Objectifs	8
3. Mise en place de la conciliation médicamenteuse.....	9
4. Recueil d'informations.....	9
5. Synthèse et analyse des informations	10
6. Validation du bilan médicamenteux	11
7. Partage et exploitation du bilan médicamenteux.....	11
8. Rôle du pharmacien	11
9. Avantages	12
10. Difficultés de la mise en place de la CM	12
VI. Adhésion thérapeutique	13
1. Définitions.....	14

2. Non-adhésion.....	15
3. Facteurs influençant la non-adhésion.....	15
4. Les outils d'évaluation de l'adhésion	16
VII. Suivi thérapeutique pharmacologique : " le secret" d'une thérapie optimale	17
1. Définition	17
2. Médicaments concernés par le suivi thérapeutique pharmacologique.....	17
3. Processus du suivi thérapeutique pharmacologique	19
3.1 Prélèvement	19
3.2 Dosage.....	19
3.3 Interprétation des résultats	19
4. Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs.....	20
4.1 Tacrolimus.....	21
4.2 Cyclosporine.....	22
4.3 Mycophenolate Mofétil.....	23
4.4 Azathioprine	23
VIII. L'intervention pharmaceutique.....	24
1. Définition	24
2. Formulation d'une IP	25
3. Impact des IP	26
PARTIE PRATIQUE	27
Chapitre 1: Matériel et méthodes	28
I. Type de l'étude	28
II. Lieu de l'étude.....	28
III. Durée de l'étude	28
IV. Objectifs de l'étude	28
1. Objectif primaire.....	28
2. Objectifs secondaires	28
V. Population d'étude.....	28
1. Critères d'inclusion.....	28
2. Critères d'exclusion	28
VI. Mode de recrutement.....	28
VII. Collecte des données	29
VIII. Aspect éthique	29
IX. Analyse des données	29
Chapitre 2: Résultats.....	31

I. Description de la population d'étude	31
II. Caractéristiques sociodémographiques	31
1. Age	31
2. Sexe	32
3. État civil	32
4. Niveau d'éducation	33
5. Activité professionnelle	33
III. Caractéristiques cliniques	34
1. Antécédents d'épuration extra-rénale	34
2. Origine du greffon	34
3. Lieu de l'intervention.....	35
4. La clairance	35
5. Nombres d'années post greffe	36
IV. Résultats de la conciliation médicamenteuse.....	37
V. Résultats de l'évaluation de l'adhésion médicamenteuse aux médicaments de la greffe	39
VI. Résultats des interventions pharmaceutiques	40
1. Les interactions médicamenteuses rapportées.....	41
2. Interventions dues aux variations du taux de Tacrolimus	55
Chapitre 3: Discussion	58
CONCLUSION	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66
ANNEXES	<u>I</u>

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de la conciliation des traitements médicamenteux de l'admission à la sortie(18).....	9
Figure 2 : Les 3 axes de l'adhésion médicamenteuse(36).....	14
Figure 3 : Répartition des patients selon leur tranches d'âge	31
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe	32
Figure 5 : Répartition des patients selon l'état civil.....	32
Figure 6 : Représentation des patients selon leur niveau d'instruction	33
Figure 7 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle	33
Figure 8 : Répartition des patients selon les antécédents d'épuration extra-rénale	34
Figure 9 : Répartition des patients selon l'origine du rein transplanté.....	34
Figure 10 : Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation pour la transplantation	35
Figure 11 : Répartition des patients selon leur stade d'insuffisance rénale	36
Figure 12 : Répartition des patients selon le nombre d'années post greffe rénale.....	36
Figure 13 : Représentation des protocoles thérapeutiques utilisés.....	37
Figure 14 : Représentation des anti-calcineurines utilisés.....	38
Figure 15 : Représentation des antimétabolites utilisés.....	38
Figure 16 : Catégories de discordances	39
Figure 17 : Répartition des patients selon leur niveau d'adhésion médicamenteuse	40
Figure 18: Types d'interventions pharmaceutiques	40
Figure 19 : Représentation des taux de Tacrolimus	56
Figure 20 : Représentation de la répartition des taux bas de Tacrolimus	56
Figure 21 : Représentation de la répartition des taux contrôlés de Tacrolimus	57
Figure 22 : Représentation de la répartition des taux élevés de Tacrolimus	57

Liste des tableaux

Tableau I : Classification du stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG(3)	4
Tableau II : Listes non exhaustives des médicaments éligibles au STP selon la société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) (15).....	18
Tableau III : Classification des immunosuppresseurs	20
Tableau IV : Cibles thérapeutiques du Tacrolimus selon le second consensus international (51)	21
Tableau V : Cibles thérapeutiques du Tacrolimus selon l'université de Wisconsin (52).....	21
Tableau VI : Fréquence de dosage du Tacrolimus(52)	22
Tableau VII : Cibles thérapeutiques de la Ciclosporine (52).....	23
Tableau VIII : Caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs citées(60).....	24
Tableau IX : Échelle de cotation de l'impact des IP(65).....	26
Tableau X : Répartition des maladies rénales chroniques en fonction du débit de filtration glomérulaire et du nombre de patients concernés	35
Tableau XI : Récapitulatif de la conciliation médicamenteuse.....	39
Tableau XII : Les interventions pharmaceutiques et leurs devenir	41
Tableau XIII : Nombres d'interactions médicamenteuses liées au Tacrolimus.....	47
Tableau XIV : Nombres d'interactions médicamenteuses liées au Mycophénolate Mofétil ...	49
Tableau XV : Nombres et types d'interactions entre les médicaments hors schéma immunosuppresseur	54
Tableau XVI : Impact des interventions liées aux interactions médicamenteuses	55
Tableau XVII : Suivi du taux de Tacrolimus.....	55

Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- ARA II** : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
- ATCD** : Antécédent
- BMO** : Bilan Médicamenteux Optimisé
- BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CD** : Classe de Différenciation
- CG** : Chromatographie Gazeuse
- CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
- CM** : Conciliation Médicamenteuse
- C_{max}** : Concentration maximale
- CME** : Concentration Minimale Efficace
- CYP** : Cytochrome
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- DP** : Dialyse Péritonéale
- ECG** : Electrocardiogramme
- EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- EHS** : Etablissement Hospitalier Spécialisé
- ELISA**: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay.
- EM** : Erreurs Médicamenteuses
- EMIT** : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
- FDA**: Food and Drug Administration
- FKBPI**: FK Binding Protein
- FPIA** : Fusion Proteins for Immune Applications
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HMG-CoA** : Hydroxyméthylglutaryl-CoA
- HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- ICC** : Inhibiteurs des Canaux Calciques
- IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme à Conversion

IL : Interleukine
IM : Interaction médicamenteuse
IMPDH : Inosine Monophosphate Déshydrogénase
IP : Intervention Pharmaceutique
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Proton
IR : Insuffisance rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
IV : Intraveineuse
LB : Lymphocytes B
LP : Libération Prolongée
LT : Lymphocytes T
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MMAS : Morisky Medication Adherence Scale
MMF : Mycophénolate Mofétil
MPA : Acide Mycophénolique
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
OECD : Organization for EconomicCo-operation and Development
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPT : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
TDM : Therapeutic Drug Monitoring
UV : Ultraviolet

INTRODUCTION

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie progressive et irréversible caractérisée par une diminution permanente de la fonction rénale. Lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 15ml/min, cela définit l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)(1). En Algérie, la prévalence de l'IRCT est en constante augmentation, avec 374 cas par million d'habitants ce qui représente une incidence de 100 à 120 nouveaux cas par million d'habitants par an (2).

La transplantation rénale est une option thérapeutique de choix pour les patients en IRCT, offrant une meilleure qualité de vie lorsqu'elle est possible et une survie améliorée par rapport à la dialyse. Cependant, elle comporte un risque de rejet de l'organe greffé par le système immunitaire du receveur. Pour prévenir ce rejet, les médicaments immunosuppresseurs sont essentiels.

Toutefois leur utilisation est associée à de nombreux effets indésirables tels que le risque accru d'infections opportunistes, les troubles métaboliques comme le diabète et la dyslipidémie, les effets néphrotoxiques pouvant altérer la fonction rénale. Ces médicaments ont un index thérapeutique étroit ce qui signifie que la marge entre la dose efficace et la dose toxique est minime.

Dans ce contexte, il est crucial de mettre en place un suivi pharmaceutique rigoureux afin de garantir une gestion adéquate des médicaments immunosuppresseurs et des traitements associés.

Le suivi pharmaceutique est un processus pluridisciplinaire imposant la collaboration étroite des professionnels de la santé afin d'élaborer un plan thérapeutique optimal. Ce processus englobe diverses activités relevant de la pharmacie clinique, notamment la conciliation médicamenteuse, le suivi thérapeutique pharmacologique, les interventions pharmaceutiques ainsi que l'évaluation de l'adhésion thérapeutique.

Ainsi, notre travail porte sur le suivi pharmaceutique des transplantés rénaux du service de néphrologie du CHU Tlemcen. Il se décline en trois activités complémentaires :

- Une conciliation médicamenteuse a été réalisée en comparant les données du dossier patient et celles recueillies lors de l'interrogatoire avec les patients
- L'adhésion médicamenteuse des patients a été évaluée par le biais d'un questionnaire de référence.
- Une intervention pharmaceutique a été élaborée visant à optimiser la prise en charge des patients greffés rénaux.

**PARTIE
THEORIQUE**

Chapitre 1 : L'insuffisance rénale

I. Définition de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) est caractérisée par une diminution de la capacité des reins à assurer leurs fonctions de filtration du sang, de régulation de sa composition et de sécrétion d'hormones. Cela entraîne une accumulation des déchets métaboliques dans l'organisme, ainsi que des troubles de l'équilibre hydrique et électrolytique. Un dysfonctionnement transitoire et réversible est caractéristique d'une insuffisance rénale aiguë (IRA); un dysfonctionnement chronique de plus de trois mois caractérise l'IRC (1,3).

II. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique se manifeste par une altération irréversible de la fonction rénale, résultant d'une détérioration graduelle et permanente des néphrons. Sa nature chronique est confirmée lors d'un suivi de plus de 3 mois après le diagnostic initial (4). Le stade de l'IRC est estimé après le dosage de la créatininémie qui reflète le débit de filtration glomérulaire DFG (voir tableau I). Chez l'adulte, les méthodes les plus utilisées sont : la méthode MDRD « Modification of Diet in Renal Disease » MDRD, la méthode Cockcroft et Gault et la méthode CKD-EPI. On considère qu'une IR est terminale lorsque plus de 80 % des néphrons sont détruits (5).

Tableau I : Classification du stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG(3)

Stade	DFG	Définition
1	>90 ml/min	Fonction rénale normale
2	60-89 ml/min	Insuffisance rénale minime
3a	45-59 ml/min	Insuffisance rénale légère à modérée
3b	30-44 ml/min	Insuffisance rénale modérée à sévère
4	15-29 ml/min	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15 ml/min	Insuffisance rénale chronique terminale

Un patient en insuffisance rénale chronique terminale quelle qu'en soit la cause est éligible soit à la dialyse chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale) soit à la greffe rénale (6).

III. Modalité thérapeutique de l'IRC terminale

1. Hémodialyse

L'hémodialyse est un procédé mécanique extracorporel utilisé pour épurer le sang par élimination des toxines et des déchets chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale. Cette technique consiste à faire passer le sang du patient à travers un filtre, également appelé rein artificiel, qui épure le sang en éliminant les substances indésirables avant de le réinjecter dans le corps du patient. L'hémodialyse est généralement réalisée de manière intermittente, environ 3 fois par semaine, chaque séance durant entre 3 à 4 heures, mais le nombre de séances peut varier en fonction de l'état du patient (7).

2. Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une méthode de traitement de l'insuffisance rénale terminale qui utilise le péritoine, la membrane entourant l'abdomen, comme filtre pour épurer le sang. Un cathéter est inséré chirurgicalement dans la cavité abdominale pour permettre l'accès au péritoine, qui agit comme un rein artificiel. Une solution de dialyse biologiquement adaptée est instillée dans l'abdomen à travers le cathéter, permettant aux déchets et à l'excès d'eau présents dans le sang de passer à travers le péritoine dans la solution de dialyse par diffusion et osmose. La solution de dialyse intrapéritonéale est ensuite drainée et remplacée par une nouvelle solution. La DP peut être effectuée de manière continue ou intermittente et permet aux patients d'avoir plus de flexibilité et d'autonomie dans leur traitement, car elle peut être réalisée à domicile, sous réserve d'une formation et d'un suivi médical régulier (8).

3. Transplantation rénale

La transplantation rénale, également connue sous le nom de la greffe de rein, est une procédure chirurgicale qui consiste à transplanter un rein provenant d'un donneur, vivant ou décédé, chez une personne souffrant d'insuffisance rénale. Cette intervention est le seul traitement capable de guérir définitivement l'insuffisance rénale. Elle offre une solution durable en remplaçant la fonction défaillante des reins du receveur par un rein sain. Ce processus complexe implique plusieurs étapes clés, telles que l'évaluation du receveur et du donneur, la compatibilité tissulaire, la chirurgie du prélèvement et de transplantation ainsi que le suivi post-opératoire pour assurer le bon fonctionnement du rein greffé (9).

La survie des greffons après la transplantation est assurée par l'administration de médicaments immunosuppresseurs pour prévenir les rejets, le suivi médical attentif et le respect des règles hygiéno-diététiques.

III. Suivi d'un transplanté rénal

Le suivi médical représente une étape cruciale dans la gestion post-opératoire des patients greffés rénaux. Lors d'une greffe d'organe, le système immunitaire du receveur perçoit le nouvel organe, qu'il soit cœur, foie ou rein comme une entité étrangère et s'active pour l'éliminer. Cette réaction, appelée réponse allo-immune, est un obstacle majeur à la survie des greffons d'où la nécessité des immunosuppresseurs (10).

La possibilité de réaliser des dosages plasmatiques représente une avancée significative dans le domaine de la pharmacologie et de la médecine personnalisée. Ces dosages permettent de mesurer la concentration d'un médicament dans le plasma sanguin, offrant ainsi une évaluation précise de l'imprégnation du médicament dans le corps du patient. Cette imprégnation, quantifiable par les dosages plasmatiques, joue un rôle crucial dans la détermination de l'efficacité thérapeutique du traitement.

Il est essentiel de surveiller régulièrement les niveaux des concentrations sanguines de médicaments comme le Tacrolimus, la Ciclosporine et le Mycophénolate Mofétil. Cela implique des dosages précis et des ajustements appropriés pour maintenir permettant la suppression de l'immunité tout en minimisant les effets secondaires indésirables.

En plus du suivi des médicaments, le suivi thérapeutique des patients greffés rénaux comprend également des évaluations régulières de la fonction rénale. Cela implique des analyses de sang pour surveiller les niveaux de créatinine et d'urée, ainsi que des examens d'imagerie tels que l'échographie rénale ou la scintigraphie rénale. Ces tests aident à détecter rapidement tout signe de dysfonctionnement rénal ou de complication post-greffe (11).

Parallèlement à cela, le suivi des patients comprend également une surveillance attentive des facteurs de risque cardiovasculaires, tels que la pression artérielle, le taux de cholestérol et le contrôle du poids corporel (12).

En outre, le suivi englobe une évaluation continue de la santé mentale et émotionnelle du patient. La transplantation rénale peut être une expérience émotionnellement éprouvante et de nombreux patients peuvent faire face à des défis tels que l'anxiété, la dépression ou le stress liés à la gestion de leur condition médicale.

Chapitre 2: Pharmacie clinique et activités

I. Définition de la pharmacie clinique

La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique à part entière, née aux États Unis en 1961. En septembre 2016 la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) l'a définie comme suit : « La pharmacie clinique est 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. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce cette activité, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants...» (13).

II. Activités de pharmacie clinique à l'hôpital

Les activités de pharmacie clinique à l'hôpital permettent une optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient de son admission à sa sortie. Elles doivent également garantir la continuité des soins après le retour du patient à son domicile (14).

Dans leur article écrit en collaboration avec le conseil scientifique de la SFPC, Allenet et al (15) décrivent deux axes d'activités de pharmacie clinique, les services centralisés essentiellement axés sur la gestion de l'information sur les produits de santé comme l'évaluation de l'utilisation des médicaments et la pharmacovigilance, et des services décentralisés, en relation directe avec le patient au sein d'une unité de soins comme la conciliation médicamenteuse, le suivi thérapeutique pharmaceutique, l'intervention médicamenteuse, l'éducation thérapeutique ou encore l'évaluation de l'adhésion thérapeutique.

III. Activités de pharmacie clinique en officine

La pharmacie clinique est un thème relativement intégré à l'hôpital. C'est une discipline centrée sur le patient, mais il est aussi primordial de développer la collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins pour faire le lien ville-hôpital.

La pharmacie clinique se renforce à l'officine, aujourd'hui, elle se déploie progressivement dans les officines par la mise en place de protocoles de coopération, de bilans de médication ou encore de suivi des pathologies chroniques (14).

IV. Le suivi pharmaceutique

Selon la définition élaborée par Hepler et Strand, le suivi pharmaceutique implique un processus par lequel un pharmacien coopère avec le patient et d'autres professionnels pour

concevoir, mettre en œuvre et assurer le suivi d'un plan thérapeutique qui produira chez le patient des résultats thérapeutiques spécifiques. Ce processus comprend des activités de pharmacie clinique comme citées auparavant (16).

V. Conciliation médicamenteuse

1. Définition

La conciliation des traitements médicamenteux ou conciliation médicamenteuse, est la traduction française de « Medication Reconciliation » qui est apparue pour la première fois dans des publications américaines en 2001. Ce processus a été introduit par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2009 comme « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri professionnelle » (17). Le collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) a posé la définition suivante : « La conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts» (18).

2. Objectifs

La conciliation médicamenteuse vise plusieurs objectifs, notamment (19):

- Une prise en charge médicamenteuse sans faille, réduisant drastiquement les risques d'erreurs : interruption injustifiée de traitements, modifications erronées de dosages, duplications de principes actifs, arrêts ou poursuites non justifiés.
- L'implication du patient dans sa prise en charge médicamenteuse en lui fournissant des informations précises sur ses médicaments et en favorisant sa participation active à la gestion de son traitement (20).

- La prévention et la correction des erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient entre les professionnels de santé (21).

3. Mise en place de la conciliation médicamenteuse

Pour organiser cette démarche et garantir sa reproductibilité, indépendamment du contexte d'application (institutionnel, ambulatoire) et du moment dans le parcours de soins du patient (admission, transfert, sortie), la HAS a publié un guide en 2018 expliquant clairement les quatre étapes clés à suivre pour la mise en place d'une conciliation médicamenteuse (18).

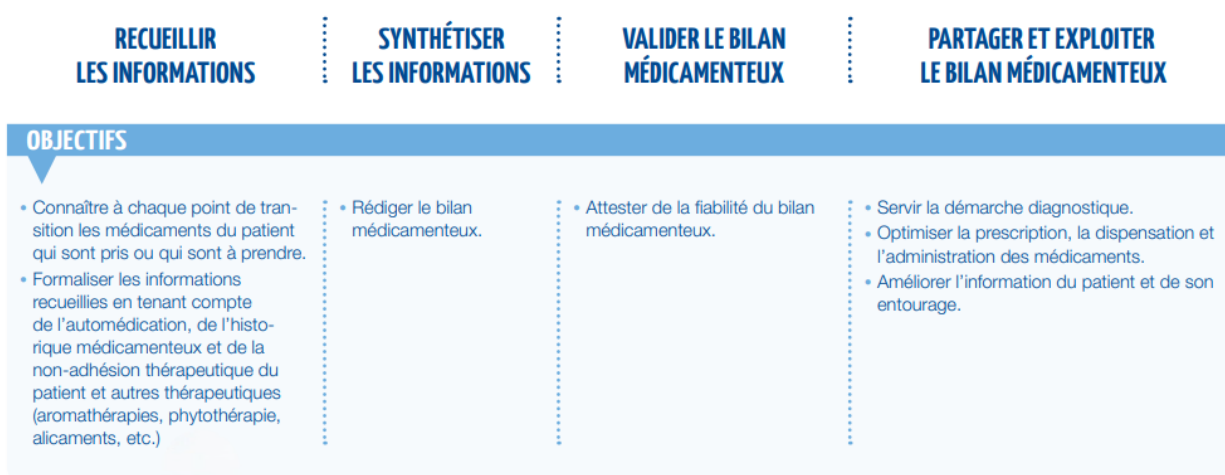


Figure 1: Les étapes de la conciliation des traitements médicamenteux de l'admission à la sortie(18)

4. Recueil d'informations

Tout professionnel de santé : médecin ou pharmacien (praticien, interne ou externe), sage-femme, infirmier est éligible pour réaliser cette première étape.

Cette étape est la clé du succès de la conciliation des traitements médicamenteux.

Plus de 15 sources d'informations sont dénombrées et peuvent être consultées, autant que besoin, pour obtenir l'exhaustivité (tous les médicaments) et la complétude (dosage, posologie, forme galénique et durée de traitement) de l'information relative aux médicaments du patient (18) :

- Entretien avec le patient.
- Entretien avec les proches.
- Entretien avec le pharmacien d'officine.

- Entretien avec le pharmacien hospitalier.
- Entretien avec le médecin traitant.
- Lettre du médecin traitant.
- Le dossier médical partagé.
- Lettres de liaison.
- Dossier pharmaceutique.
- Bilan partagé de médication par le pharmacien d'officine.
- Compte-rendu de télé expertise entre deux médecins généralistes pour un patient admis en EHPAD.
- Médicaments apportés par le patient.
- Ordonnances apportées par le patient.
- Fiche de liaison de l'établissement d'hospitalisation pour personnes âgées dépendantes.
- Entretien ou lettre du médecin spécialiste.
- Fiche de liaison avec le service de soins à domicile.
- Dossier patient d'une précédente hospitalisation.
- Volet de synthèse médicale.

A notre connaissance, en Algérie, cette liste de sources est "raccourcie" en raison du manque de collaboration entre les structures hospitalières et les structures de ville ainsi que le projet dossier patient numérisé encore en cours.

Se baser sur une seule source d'information ne suffit pas pour une conciliation correcte, il est donc essentiel de croiser les données provenant de différentes sources (18). La HAS recommande un minimum de 3 sources d'informations.

Une fiche de renseignement sert ensuite de support pour l'enregistrement des informations collectées.

5. Synthèse et analyse des informations

Selon la HAS il est recommandé de confier cette étape à un pharmacien. Le cas échéant un autre prescripteur (médecin ou sage-femme) peut réaliser cette tâche.

Les informations collectées doivent être recoupées, analysées, rédigées et résumées dans une fiche de conciliation. Des modèles de fiche de conciliation ont été élaborés notamment celui de la HAS (Annexe 1)(22) sur lequel se sont inspirés différents établissements de santé pour créer leur propre fiche interne.

6. Validation du bilan médicamenteux

Le principal objectif demeure l'élaboration du bilan médicamenteux optimisé (BMO), son contenu doit être exhaustif, incluant le nom commercial ou générique du médicament, son dosage, sa forme galénique, la posologie recommandée, ainsi que la voie d'administration.

Les informations sur les médicaments retrouvés proviennent de différentes sources, mais ne sont pas toujours complètes. Selon les sources, un même médicament peut être mentionné sous différents noms : commercial, générique, biosimilaire. Le dosage, la posologie et la durée du traitement peuvent également varier selon les sources. De plus, la forme galénique du médicament peut influencer sa pharmacocinétique et donc son efficacité. Enfin, il est important de prendre en compte l'automédication et la non-observance du traitement par le patient, qui peuvent également influencer la composition du bilan. Toutes ces données doivent être croisées et synthétisées en vue d'une rédaction la plus optimale possible.

Ne pas confondre BMO et historique médicamenteux : un BMO consiste à recenser les médicaments pris par le patient sur une journée spécifique, tandis que l'historique médicamenteux représente l'évolution de son traitement sur une période donnée. L'historique est donc plus étendu, englobant non seulement les médicaments répertoriés dans le BMO, mais aussi les vaccins, les agents de contraste iodé utilisés ainsi que les éventuelles allergies. Constituer un historique médicamenteux exhaustif demande davantage de temps et de ressources (23).

7. Partage et exploitation du bilan médicamenteux

La quatrième et dernière phase, assure l'impact par la qualité de la coordination des traitements médicamenteux sur la continuité de la prise en charge médicale du patient ; les données sur les médicaments du patient sont accessibles à tous les professionnels de santé en charge du cas et si elles sont exhaustives, elles deviennent précieuses non seulement pour établir une ordonnance, mais aussi pour poser un diagnostic, identifier un effet indésirable médicamenteux ou encore suggérer la nécessité d'un bilan biologique.

8. Rôle du pharmacien

Bien que la conciliation médicamenteuse (CM) implique la collaboration de diverses disciplines, elle devrait idéalement être exercée par le pharmacien. Il se distingue par sa position centrale dans ce processus, grâce à sa formation approfondie et son expertise pharmaceutique (24). Ses compétences englobent la réalisation d'une analyse approfondie des prescriptions,

l'identification des divergences et des interactions médicamenteuses potentielles, la proposition de solutions thérapeutiques adaptées ainsi que la contribution à la prévention des erreurs médicamenteuses. Une étude menée à l'université de Yale sur des patients transplantés rénaux a montré que l'intervention faite par le pharmacien a permis de réduire de manière significative les erreurs de conciliation passant de 95% à 28% (25). Bond et al. (26) ont mis en avant que la réalisation d'une conciliation médicamenteuse par un pharmacien est associée à une réduction de mortalité grâce à la détection précoce des erreurs médicamenteuses.

9. Avantages

La conciliation médicale CM a un rôle crucial dans l'amélioration de la prise en charge des patients, à la fois sur le plan médical et financier. Elle agit activement dans l'identification et la correction des erreurs médicamenteuses (EM) optimisant ainsi le suivi pharmaceutique. Sa valeur fondamentale réside dans sa capacité à simplifier les informations concernant les traitements des patients favorisant ainsi une communication améliorée entre les professionnels de la santé. En d'autres termes, la CM agit comme un bouclier protecteur contre les erreurs médicamenteuses. Lors d'une étude réalisée au sein du service de médecine interne du CHU de Dijon, la CM avait permis de détecter plus d'une erreur médicamenteuse par patient. Parmi les EM détectées, 62 % avaient un impact à minima significatif sur la prise en charge des patients(27). Une étude portant sur 3000 patients réalisée à l'université du Kansas aux Etats Unis a démontré que la CM avait minimisé le risque de ré-hospitalisation des patients, passant 17,8% à 12,3%. Cette étude ciblait spécifiquement les patients à haut risque, tels que ceux recevant un traitement anticoagulant, un traitement pour infarctus du myocarde, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une insuffisance cardiaque ou une pneumonie (28). J Sebally et al. a estimé que la CM pourrait permettre d'économiser en moyenne 631 \$ par patient. Cette estimation repose le coût potentiel des événements indésirables évités, en tenant en compte le salaire des pharmaciens intégrés à cette activité (29). La mise en place de la CM au sein des établissement de santé est un enjeu majeur pour garantir une prise en charge optimale des patients (30).

10. Difficultés de la mise en place de la CM

Il existe plusieurs limites à la mise en place de la CM (31,32) :

- L'implantation d'une approche novatrice dans la gestion médicamenteuse des patients au sein d'un établissement s'avère être une opération complexe et délicate. Elle requiert

la formation et la sensibilisation des professionnels de la santé à la conciliation médicamenteuse afin de favoriser son assimilation.

- Le manque de collaboration inter service.
- L'insuffisance de données dans le dossier patient.
- Le manque d'outils mis à disposition des pharmaciens et l'inadaptation des systèmes d'informations.
- L'application de la CM n'est pas universelle, ne pouvant pas être généralisé à tous les patients.
- Le manque de ressources humaines dédiées notamment le pharmacien peut freiner la mise en place de la CM.
- Les contraintes temporelles peuvent limiter la capacité des professionnels de santé à s'investir pleinement dans CM.
- Pour valider la pertinence du BMO rédigé lors de la conciliation, il est recommandé d'avoir au moins 3 sources d'informations différentes.

VI. Adhésion thérapeutique

Dans le traitement des maladies chroniques, comme le diabète, l'hypertension artérielle ou les maladies cardiovasculaires, une adhésion médicamenteuse rigoureuse est nécessaire pour garantir une gestion efficace de la santé et des résultats positifs à long terme. La transplantation rénale peut être considérée comme une maladie chronique en raison de la nécessité pour le patient de suivre des traitements médicamenteux contraignants tout au long de sa vie. Comme pour toute maladie chronique, l'adhésion du patient à son traitement est essentielle pour le succès de la greffe.

Les termes employées dans la littérature pour caractériser la façon dont un patient suit les consignes médicales sont diverses et ont évolué avec le temps (33). Ce changement reflète l'évolution du rôle du patient au sein du système de soins. De nos jours, le patient est devenu un acteur à part entière de son traitement et de la gestion de sa maladie, remplaçant ainsi le modèle paternaliste où le patient se soumettait aux directives médicales par un modèle basé sur l'autonomie. On demande désormais moins aux patients de se conformer à un traitement mais beaucoup plus d'y adhérer, ce qui est nécessaire pour susciter la motivation sur le long terme(33).

1. Définitions

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis un rapport en 2003 intitulé "Adherence to long-term therapies: Evidence for action" décrivant l'adhésion médicamenteuse comme : « La mesure dans laquelle le comportement d'un patient- prendre des médicaments, suivre un régime alimentaire et/ou exécuter des changements de style de vie - correspond aux instructions médicales.» (34).

La Food and Drug Administration (FDA), autorité de santé compétente aux États-Unis, l'explique différemment : « L'adhésion thérapeutique, est définie comme la mesure dans laquelle les patients prennent les médicaments conformément à la prescription à la bonne dose, au bon moment, de la bonne manière et à la bonne fréquence. [...] Cela implique des facteurs tels que faire exécuter les ordonnances, se souvenir de prendre les médicaments à temps et comprendre les instructions. » (35).

Une partie cruciale de la définition de la FDA requiert une attention particulière : « [...] comprendre les instructions », celle-ci nous permet de faire la distinction entre l'adhésion au traitement et l'observance. D'un côté l'adhésion implique un patient actif et engagé dans son parcours de santé et sa maladie. Ce patient comprend les risques et les avantages du traitement, le but du médicament, l'évolution de la maladie et les effets secondaires potentiels. Il sait aussi quoi faire et comment agir face aux situations qu'il peut rencontrer dans la gestion quotidienne de son état de santé. En revanche, l'observance se réfère à un patient qui suit passivement les instructions du médecin. Le plan de traitement n'est pas basé sur une collaboration active entre le patient et le médecin.

Pour définir de manière optimale l'adhésion médicamenteuse, le Dr Kate Wolin, experte en médecine comportementale, propose une approche en trois axes (voir figure 2) :



Figure 2 : Les 3 axes de l'adhésion médicamenteuse(36)

- La dispensation (correspondant au « Fulfilment »), s'assurer que les patients disposent bel et bien de leurs médicaments.
- L'observance (correspondant à la « Compliance »), s'assurer que les patients ont pris les médicaments prescrits conformément aux recommandations de leur professionnel de la santé.
- La persistance (correspondant à la « Persistence »), s'assurer que les patients maintiennent cette conduite tout au long de la période requise pour le traitement (36).

2. Non-adhésion

La non-adhésion se produit lorsque le patient ne commence pas ou ne suit pas un régime thérapeutique prescrit par un médecin, que ce soit en termes de médicaments et/ou de changements d'habitudes qui pourraient contribuer à améliorer son état de santé actuel (34,37). Il s'agit donc de l'ensemble des écarts du patient, intentionnels ou non, à une ou plusieurs parts de son traitement.

L'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) dans son " health working paper " n°105, intitulé : " Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency " a déclaré que le coût des hospitalisations, admissions aux urgences et consultations externes évitables par une bonne adhésion thérapeutique s'élève chaque année à 125 milliards d'euros en Europe et 105 milliards de dollars aux États-Unis (38).

3. Facteurs influençant la non-adhésion

L'adhésion médicamenteuse est influencée par un certain nombre de facteurs interconnectés liés au patient, au fournisseur et au système de santé. Les discussions sur la non-adhésion ont tendance à attribuer principalement le problème aux patients, en mettant particulièrement l'accent sur leur oubli, alors que les examens des preuves provenant des enquêtes auprès des patients et des interventions en matière d'adhésion révèlent que les caractéristiques du fournisseur et du système de santé sont des facteurs déterminants (38). La perception selon laquelle la non-adhésion résulte de l'incapacité des patients à suivre les instructions est une explication insuffisante pour ce qui est, de manière plus juste, un processus comportemental complexe.

En se référant au modèle multidimensionnel de l'OMS sur l'adhésion, les obstacles à l'adhésion peuvent être regroupés en cinq catégories (34) :

1. Facteurs sociaux-économiques (pauvreté, faible niveau d'éducation, chômage, manque de réseaux de soutien social efficaces, conditions de vie instables)

2. Facteurs liés à l'équipe de soins de santé et au système de santé (remboursement inadéquat, systèmes de distribution de médicaments déficients, surcharge de travail des prestataires de soins de santé, capacité insuffisante du système à éduquer les patients et à assurer un suivi)
3. Facteurs liés à la condition de santé (la sévérité des symptômes, le niveau d'invalidité, le taux de progression de la maladie)
4. Facteurs liés à la thérapie (la durée du traitement, les échecs de traitements antérieurs, les changements fréquents de traitement, les effets secondaires)
5. Facteurs liés au patient (oubli, stress psychosocial, mécompréhension et non-acceptation de la maladie)

4. Les outils d'évaluation de l'adhésion

L'optimisation de la mesure de l'adhérence au traitement demeure un sujet d'investigation important, en dépit de l'existence de nombreuses études (39).

L'évaluation de l'adhésion médicamenteuse peut se faire de 2 façons :

- Objectivement : de manière directe en observant si le patient a pris son médicament (prise per os devant le personnel de soin ou en IV par exemple) comme de manière indirecte en faisant un dosage dans le sang, en décomptant les comprimés ou encore en révisant l'historique du renouvellement.
- Subjectivement : à travers les questionnaires, les entrevues ou sinon par auto-évaluation.

Il est difficile d'évaluer l'adhésion médicamenteuse de façon objective, c'est pourquoi les questionnaires d'évaluation ont été élaborés et adaptés.

Plusieurs méthodes visant à détecter la non-adhésion chez les patients transplantés ont été suggérées dans la littérature mais il n'existe actuellement aucune revue systématique permettant de déterminer quel(s) instrument(s) sont les plus approprié(s) pour être utilisé(s) dans les populations transplantées (40). Parmi ces méthodes nous citons :

- Health Habits Survey réalisé par Dew et al.(41)
- Transplant Care Index réalisé par Matas et al.(42)
- Medication Experience Scale for Immunosuppessants réalisé par Goetzmann et al.
- Immunosuppessant TherapyA dherence Scale réalisé par Chisholm et al.(43)
- Morisky Medication Adherence Scale réalisé par Morisky et al.

Parmi les questionnaires utilisés en pratique on retrouve celui de Morisky qui existe soit en 4 items MMAS 4 (Annexe 5) ou en 8 items MMAS 8. Cet outil offre une évaluation rapide du niveau d'adhésion, se concentrant sur le comportement d'adhésion du patient (44).

VII. Suivi thérapeutique pharmacologique : ” le secret” d’une thérapie optimale

1. Définition

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP), aussi appelé "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) en anglais, est une approche individualisée de la thérapie médicamenteuse. Il vise à mesurer la concentration sanguine d'un médicament chez un patient afin de déterminer si elle est optimale pour son profil et ses besoins. Le STP est particulièrement utile pour les médicaments présentant une marge thérapeutique étroite ou une variabilité interindividuelle importante. En ajustant la posologie de manière personnalisée l'efficacité du traitement est renforcée tout en minimisant les risques d'effets indésirables. La notion de fourchette thérapeutique est définie comme l'intervalle de concentrations plasmatiques d'un médicament associé à une efficacité optimale et à un risque minimal d'effets indésirables (45).

2. Médicaments concernés par le suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ne s'applique pas de manière systématique à tous les médicaments ni tous les patients. Le STP est recommandé lorsque le médicament a un index thérapeutique étroit, une variabilité pharmacocinétique importante entre les individus, une forte influence des états pathologiques des patients sur la pharmacocinétique, ou lorsque l'évaluation de l'effet du médicament est complexe (voir tableau II). En revanche, il peut être superflu lorsque le médicament a un index thérapeutique large, une faible variabilité interindividuelle ou lorsque des méthodes simples d'évaluation de son effet sont disponibles (46).

Tableau II : Listes non exhaustives des médicaments éligibles au STP selon la société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) (15)

Niveau de preuve selon la SFPT	Médicaments	Arguments
1 : indispensable	Aminosides (Gentamicine, Amikacine, Tobramycine)	Recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Toxicité rénale du médicament.
	Lithium	Exigence du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Marge thérapeutique étroite, beaucoup d'interactions médicamenteuses.
	Digoxine	Exigence du RCP. Marge thérapeutique étroite, impact important de la fonction rénale sur la concentration
	Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus	Exigence du RCP. Forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique, réponse difficilement évaluable cliniquement, marge thérapeutique étroite.
2 : recommandé	Vancomycine, Teicoplanine	Toxicité rénale du médicament, impact important de la fonction rénale sur la concentration.
	Antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine) Antipsychotiques (Clozapine, Olanzapine) Antiépileptiques (Phénobarbital, Acide Valproïque, Phénytoïne)	Phénytoïne : métabolisme saturable, pas de lien entre dose et concentration, marge thérapeutique étroite. Autres psychotropes : intérêt du STP démontré par des essais cliniques randomisés, intervalle thérapeutique disponible.
	Théophylline	Index thérapeutique faible, forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique.
	Isoniazide, Voriconazole	Marge thérapeutique étroite
	Certains anticancéreux (Méthotrexate, inhibiteurs des tyrosines kinases)	Contrôle de la toxicité par des mesures correctives dépendantes de la concentration.

3. Processus du suivi thérapeutique pharmacologique

Ce processus requiert plusieurs étapes :

3.1 Prélèvement

Il est crucial de recueillir l'échantillon sanguin lors de la phase tardive d'élimination du médicament pour déterminer le taux résiduel avant la prochaine dose. Le moment du prélèvement est généralement déterminé par rapport à la dernière prise et varie en fonction du paramètre pharmacocinétique recherché et de l'objectif du STP, selon le médicament utilisé(21). Il est recommandé de demander le dosage du médicament une fois que l'accumulation pharmacocinétique est stabilisé, soit environ 3 à 5 fois le temps de demi-vie après l'introduction du médicament ou toute modification de posologie.

3.2 Dosage

La méthode d'analyse utilisée pour le STP doit répondre à plusieurs exigences telles que la sensibilité, la précision, la fiabilité ainsi que la rapidité ; ces techniques peuvent varier d'un laboratoire à un autre. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les dosage immuno-métriques (dosage immuno-enzymatique ELISA ; dosage enzyme-multiplié EMIT ; dosage par polarisation de fluorescence FPIA) ou les techniques chromatographiques (chromatographie gazeuse CG , chromatographie liquide à haute performance HPLC) ou bien les méthodes chromatographiques couplées à une détection par spectrométrie de masse . Indépendamment de la méthode sélectionnée, il est primordial que le laboratoire mette en œuvre des contrôles de qualité rigoureux pour garantir l'exactitude et la reproductibilité des résultats (47).

3.3 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats doit tenir compte des informations suivantes (15) :

- Date et heure du prélèvement.
- Date et heure de la dernière prise du médicament.
- Schéma d'administration (dose, fréquence, voie).
- Date du début de traitement ou du dernier changement posologique.
- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe).
- Données médicales.
- Co-médications, consommation de tabac ou d'alcool.
- Indication du dosage (inefficacité, toxicité).
- Identité du prescripteur.

L'interprétation des résultats du STP se base sur la fourchette de référence du médicament, définie par la concentration minimale efficace (CME) et la concentration maximale sans effets toxiques (Cmax). Lorsque la concentration du médicament se situe dans cet intervalle, le traitement est généralement efficace pour la plupart des patients avec un risque minime d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique.

4. Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs présentent une pharmacologie complexe qui se caractérise par une importante variabilité interindividuelle. En plus de leur marge thérapeutique étroite, ces médicaments ont un profil de toxicité élevé et génèrent de nombreux métabolites actifs. Leurs effets cliniques ne sont pas directement accessibles et leurs facteurs pharmacocinétiques sont difficiles à identifier. Cependant, ils disposent de méthodes de dosage spécifiques et précises, ce qui en fait de bons candidats pour le STP. Ce suivi permet d'ajuster la dose du patient, garantissant une efficacité optimale et une sécurité accrue pour chaque patient transplanté. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des immunosuppresseurs en particulier des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de mTOR souligne l'importance du STP et fournit des recommandations spécifiques sur la surveillance et l'adaptation posologique (48).

Tableau III : Classification des immunosuppresseurs

Classe (définie par le mécanisme d'action)	Médicaments
Inhibiteurs de la calcineurine	Tacrolimus Ciclosporine
Antimétabolites	-Azathioprine -Mycophénolate Mofétil
Inhibiteurs de la mTOR	-Sirolimus -Everolimus
Anticorps polyclonaux	-Immunoglobulines -Anti-lymphocytaire
Anticorps monoclonaux	Anti-CD25 (Basiliximab) Anti-CD80 /Anti-CD86 (Bélatacept)

Les médicaments immunosuppresseurs regroupent un faible nombre de molécules qui ont la propriété de moduler la réponse immune selon trois mécanismes (49) :

-L'inhibition de la synthèse d'IL-2 par celle de l'activité de la calcineurine.

-L'inhibition de la prolifération dépendante de l'IL-2 par celle de l'activité de la protéine mTOR.

-L'inhibition de la synthèse des bases puriques via des antimétabolites.

4.1 Tacrolimus

Le Tacrolimus est isolé à partir d'un champignon (*Streptomyces tsukubaensis*), il agit en s'associant à une protéine intra-cytosolique appelée FKBP12 (Fk binding protein). Ce complexe bloque la calcineurine, une enzyme qui joue un rôle crucial dans l'activation des lymphocytes T. En inhibant la calcineurine, Le Tacrolimus freine la production d'interleukine 2 (IL-2), une cytokine qui stimule la croissance et la prolifération des LT. Les cibles thérapeutiques du Tacrolimus diffèrent selon plusieurs facteurs notamment la durée post-greffe (50). Un consensus international a été établi pour le STP du Tacrolimus définissant les concentrations cibles (voir tableau IV) (51).

Tableau IV : Cibles thérapeutiques du Tacrolimus selon le second consensus international (51)

Durée post greffe	Cible thérapeutique
0-2 mois	10-20 ng/ ml
>2 mois	5-10 ng/ ml

Une autre étude de l'université de Wisconsin a proposé les valeurs cibles suivantes (voir tableau V)(52).

Tableau V : Cibles thérapeutiques du Tacrolimus selon l'université de Wisconsin (52)

Durée post greffe	Cible thérapeutique
0-3 mois	8-11 ng/ ml
3-6 mois	7-9 ng/ ml
6-12 mois	6-8 ng/ ml
>12 mois	5-7 ng/ ml

Notons que les valeurs des taux cibles diffèrent selon les caractéristiques des patients. Ainsi, l'expérience personnelle du médecin traitant. Chaque service de néphrologie établit ses propres normes.

Le Tacrolimus doit être initié en amont de la transplantation, le suivi thérapeutique pharmacologique du Tacrolimus est obligatoire en routine du fait de son index thérapeutique étroit et des interactions médicamenteuses potentielles.

Tableau VI : Fréquence de dosage du Tacrolimus(52)

Délais	Fréquence
0-3 mois	Au moins 1 fois par semaine
3-6 mois	Au moins 2 fois par mois
6-24mois	Au moins 1 fois par mois
>24 mois	Au moins 1 fois par trimestre

L'ajustement de dose doit être de 25% si la tacrolémie est inférieure de 50% à la valeur cible et de 25-50% si la tacrolémie est supérieure de 50 % à la valeur cible (52).

Le Tacrolimus, comme tous les immunosuppresseurs, expose les patients à un risque accru de maladies infectieuses. Ses effets indésirables majeurs incluent la néphrotoxicité, qui peut causer des lésions rénales réversibles et irréversibles, et la neurotoxicité, qui se manifeste fréquemment par des maux de tête, des tremblements, des paresthésies et des insomnies. Le Tacrolimus a également un risque diabéto-gène plus élevé que la Ciclosporine, souvent entraînant un diabète. D'autres effets incluent l'hypertension, l'hyperlipidémie, des troubles gastro-intestinaux, l'hépatotoxicité et des problèmes d'alopécie. Tous ces effets indésirables sont dose-dépendants (53).

Le Tacrolimus dans la circulation générale est métabolisé par l'enzyme hépatique CYP3A4, ainsi que par le CYP3A4 intestinal. Les médicaments ou produits à base de plantes inhibant ou induisant le CYP3A4 peuvent modifier ce métabolisme, affectant les concentrations sanguines de Tacrolimus. Notons que l'effet inhibiteur enzymatique est immédiat alors que l'effet inducteur enzymatique, qui nécessite une synthèse protéique, peut mettre jusqu'à 2 à 3 semaines pour s'installer totalement et peut prendre un laps de temps du même ordre pour disparaître après l'arrêt du traitement (Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sont listés dans l'annexe 6) (54).

4.2 Cyclosporine

La ciclosporine est un polypeptide produit par un champignon (*Tolypocladium fatum*), il se lie à la cyclophiline, un récepteur intra-cytosolique. Ce complexe bloque la calcineurine, une protéine qui active les lymphocytes T. Cela empêche la production d'IL-2 et par conséquent l'inhibition de la prolifération des LT et le rejet de greffe (voir tableau VII)

Tableau VII : Cibles thérapeutiques de la Ciclosporine (52)

Durée post greffe	Cible thérapeutique
0-3 mois	200-300 ng/ mL
3-6 mois	150-250 ng/ mL
6-12 mois	100-200 ng/ mL
>12 mois	50-100 ng/ mL

La fréquence de dosage ainsi que l'ajustement de dose se fait de la même manière que pour le Tacrolimus.

Les effets secondaires de la ciclosporine sont généralement doses dépendants. Le principal effet indésirable est la néphrotoxicité. Elle se manifeste par l'augmentation de la créatinémie et touche un grand nombre de sujet. Les autres effets indésirables fréquemment recensés sont la neurotoxicité, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et l'apparition d'un diabète. Notons également la survenue d'effets indésirables « cosmétiques » susceptibles d'influer sur l'adhésion des patients comme l'hirsutisme ou encore l'hypertrophie gingivale (55).

4.3 Mycophenolate Mofétil

Apparu dans les années 90, le Mycophénolate Mofétil est de plus en plus utilisé dans le domaine de la transplantation au détriment de l'Azathioprine.

Le MMF est une prodrogue qui est rapidement métabolisée en sa forme active, l'acide mycophénolique (MPA). Il agit en inhibant de façon sélective, non compétitive et réversible, l'enzyme clé de la synthèse des bases puriques l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), Il en résulte un blocage de la synthèse des lymphocytes T et B (56).

L'utilisation du Mycophénolate Mofétil en combinaison avec les autres immunosuppresseurs peut provoquer divers effets indésirables, notamment diarrhée, leucopénie, infections généralisées, vomissements, hyperplasie gingivale, colite, pancréatite, ainsi que des infections graves mettant en danger la vie du patient, telles que la méningite, l'endocardite, la tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques (57).

4.4 Azathioprine

L'Azathioprine est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine, analogue de l'hypoxanthine, une base purique. Son mécanisme d'action se concentre davantage sur les lymphocytes T que sur les lymphocytes B. Il agit en inhibant la synthèse des purines et en perturbant l'interconversion de ces bases, ce qui bloque la synthèse de l'ADN et entrave le passage du cycle cellulaire en phase S. L'Azathioprine subit un processus de métabolisation, se transformant en

acide thioinosinique et en nucléotides dérivés de la 6-thioguanine, qui sont ensuite intégrés à l'ADN, provoquant des cassures chromosomiques et des altérations des acides nucléiques. En cas de grossesse le Mycophénolate mofétil est substitué par l'Azathioprine qui n'est pas tératogène (58).

Les effets secondaires courants incluent nausées, malaises, diminution de l'appétit, éruptions cutanées et rougeurs, ainsi que des troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée. Des réactions cutanées, une sensibilité accrue aux rayons UV, et des changements dans la formule sanguine pouvant entraîner fatigue, fièvre, frissons, maux de gorge ou infections, sont également possibles (59).

Tableau VIII : Caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs cités(60)

Médicaments	Biodisponibilité en (%)	Métabolisme	T 1/2
Tacrolimus	25	-Hépatique (CYP3A4-5) -Intestinal	12h
Ciclosporine	30	-Hépatique (CYP3A4) -Intestinal	8,4h
Mycophénolate Mofétil	94	-1 ^{er} passage hépatique -Hépatique et rénal	11-18h
Azathioprine	50	-Hépatique	0,1-0,47h

VIII. L'intervention pharmaceutique

L'intervention pharmaceutique à l'hôpital est une pratique cruciale où les pharmaciens interviennent activement dans le processus de soins aux patients. Ces interventions impliquent généralement l'analyse des ordonnances médicales et la détection de toute incohérence, erreur ou potentiel problème lié à la médication prescrite.

1. Définition

Selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), l'intervention pharmaceutique (IP) est toute proposition de modification de la thérapeutique en lien avec un/des produits de santé initiée par le pharmacien. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique. Chaque IP doit être tracée dans le dossier du patient et/ou sur la prescription (61).

La pratique d'intervention pharmaceutique s'impose de plus en plus au sein des hôpitaux du monde entier, et ce pour une raison simple : optimiser les résultats de santé des patients. Dans

le contexte spécifique du suivi des patients en post-greffe rénale, l'IP joue un rôle crucial en garantissant l'efficacité et la sécurité des traitements médicamenteux complexes souvent prescrits. De multiples études menées sur ce thème ont souligné le rôle crucial du pharmacien à travers ses interventions pharmaceutiques, visant à prévenir les effets indésirables des médicaments et à optimiser la prise en charge thérapeutique (62).

En 2007, le groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique », constitué sous l'égide de la SFPC, a élaboré une fiche standardisée de recueil de données qui est encore utilisée de nos jours et que nous avons évidemment utilisé dans notre étude (Annexe 2). Cette fiche comprend différents items. Tout d'abord la date, ainsi que des informations concernant le patient (identité, âge et sexe) sont demandés. Les médicaments mis en cause dans l'intervention pharmaceutique sont renseignés. Puis la fiche est divisée en trois grandes parties : « Problème », « Intervention » et « Devenir de l'intervention ».

Quand un problème médicamenteux est repéré (Annexe 3), le pharmacien suggère une ou plusieurs solutions (Annexes 4) pour le résoudre en se basant sur la prescription médicale en cours, les informations cliniques du patient, et les directives de pratique clinique (63,64). La fiche est ensuite adressée au prescripteur qui jugera de la pertinence du problème détecté, il décidera alors du devenir de l'intervention en l'acceptant ou en la refusant.

2. Formulation d'une IP

Les étapes de la formulation d'une Intervention Pharmaceutique (IP) suivent un ordre chronologique (65):

- La collecte des informations requises pour l'analyse pharmaceutique, comprenant les
 - Informations du patient.
 - Recommandations de pratique clinique correspondantes.
- L'analyse des données du patient au regard des recommandations en vigueur.
- La rédaction de l'IP.
- La transmission de l'IP au prescripteur.
- L'enregistrement de l'IP.

La formulation d'une IP doit souligner distinctement un problème lié à la médication ainsi que ses implications pour le patient, suivies d'une ou plusieurs recommandations visant à résoudre ce problème (65).

L'objectif principal de la rédaction d'une IP est de la rendre claire et compréhensible afin d'optimiser ses chances d'acceptation par le prescripteur destinataire (66).

3. Impact des IP

Tant par leur nature, leur contenu et leur structure, leur mode de communication au médecin ou au personnel infirmier que par leurs conséquences médicales ou économiques, l'impact des IP réalisés par le pharmacien reste un sujet peu étudié en Algérie (67).

Pour évaluer l'impact clinique d'une IP, la méthode la plus couramment utilisée est l'échelle à quatre niveaux basée sur la classification Hatoum (68). Cette évaluation repose sur les résultats anticipés de l'intervention, notamment sa capacité à prévenir les complications cliniques, à améliorer la qualité de vie du patient, et à influencer la durée du séjour hospitalier (voir tableau IX).

Tableau IX : Échelle de cotation de l'impact des IP(65)

Niveau	Signification
1	Impact clinique nul L'intervention soit présente un objectif exclusivement financier ou informatif, soit a été proposée après l'évènement ; elle est donc sans conséquence pour le patient
2	Impact légèrement significatif Le bénéfice de l'intervention pour le patient peut être neutre, selon l'interprétation professionnelle
3	Impact significatif L'intervention augmente l'efficacité, et/ou la sécurité et/ou la qualité de vie du patient
4	Impact très significatif L'intervention empêche un dysfonctionnement organique, elle évite une surveillance médicale intensive ou une séquelle irréversible
5	Impact vital L'intervention évite un accident potentiellement fatal

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 1: Matériel et méthodes

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale réalisée sur les patients greffés rénaux suivis au sein du service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU de Tlemcen TIDJANI DAMERDJI.

II. Lieu de l'étude

L'étude a été réalisée au sein de l'unité greffe du service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU de Tlemcen TIDJANI DAMERDJI.

III. Durée de l'étude

La durée de ce travail s'est étalée du 30 octobre 2023 au 28 janvier 2024.

IV. Objectifs de l'étude

1. Objectif primaire

Mettre en pratique un suivi pharmaceutique du sujet greffé rénal suivi au service de néphrologie CHU Tlemcen.

2. Objectifs secondaires

- Évaluer le niveau d'adhésion des greffés rénaux au traitement d'entretien.
- Mettre en place un processus de conciliation médicamenteuse.
- Élaborer des interventions pharmaceutiques auprès des patients transplantés rénaux.

V. Population d'étude

1. Critères d'inclusion

Les patients greffés rénaux suivis au service de néphrologie du CHU Tlemcen durant la période de l'étude.

2. Critères d'exclusion

Patients ayant refusé de participer à l'étude ou ayant exprimé leur désaccord quant à l'utilisation de leurs informations dans notre recherche.

VI. Mode de recrutement

Le recrutement des patients s'est fait de façon consécutive, dans le centre des consultations spécialisées du CHU Tlemcen (polyclinique Boudghène) et en consultation générale au sein de

l'unité greffe du service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU Tlemcen, chaque patient consulté répondants aux critères d'inclusion était inclus dans l'étude.

VII. Collecte des données

Les données ont été collectées de manière distincte et complémentaire, à la fois à partir des dossiers des patients et suite à un interrogatoire pharmaceutique.

Chaque patient a été interrogé et des fiches de renseignements ont été complétées :

- Une fiche de renseignement préétablie comportant différents paramètres : sexe, âge, état civil, niveau d'éducation, activité professionnelle, antécédents, date et lieu de la greffe ainsi que le donneur. (Annexe 5)
- Une fiche de conciliation médicamenteuse qui confronte les informations relevées dans le dossier du patient avec celles obtenues lors de l'interrogatoire. (Annexe 5)
- Une fiche d'intervention pharmaceutique répertoriant le problème détecté, l'intervention effectuée, ainsi que son devenir. (Annexe 2)
- Une fiche d'évaluation de l'adhésion des patients à leurs traitements un questionnaire de MORISKY a été réalisé (Annexe 5). Ce questionnaire comporte 4 questions le barème est de 0 pour OUI et de 1 pour NON, les points pour chaque question sont additionnés pour obtenir un score compris entre 0 et 4.

Score 4 = Bonne adhésion

2 à 3= Adhésion moyenne

≤ 1= Faible adhésion

VIII. Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après consentement éclairé des patients.

La confidentialité des résultats a été respectée.

IX. Analyse des données

Les fiches de conciliation médicamenteuse ont été analysé sur le site américain « Drugs » ainsi que l'application « Vidal ».

La clairance de la créatinine a été calculée par la méthode MDRD sur l'application medicalcul.

Les données ont été saisies et analysées par la version 25 du logiciel SPSS.

La représentation des graphiques a été faite par le Microsoft EXCEL 2019.

Chapitre 2: Résultats

I. Description de la population d'étude

Notre échantillonnage a porté sur 65 patients greffés suivis au sein de l'unité greffe du service de Néphrologie Hémodialyse CHU Tlemcen.

II. Caractéristiques sociodémographiques

1. Age

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 38 ans avec des extrêmes allant de 16 ans jusqu'à 65 ans. Nous avons segmenté notre population en quatre groupes d'âge. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 30-39 ans, avec 30,8% des patients (voir figure 3).

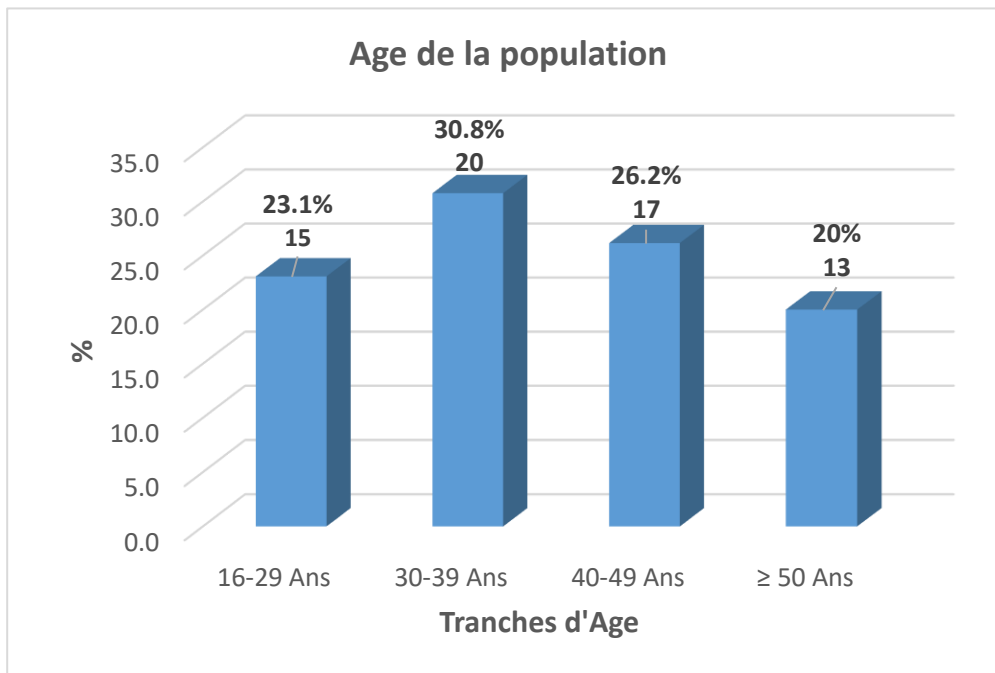


Figure 3 : Répartition des patients selon leur tranches d'âge

2. Sexe

Sur 65 patients, nous comptons 40 hommes -soit 61,5%- versus 25 femmes soit 38,5%. La sex-ratio est de 0,6 avec une nette prédominance masculine (voir figure 4).

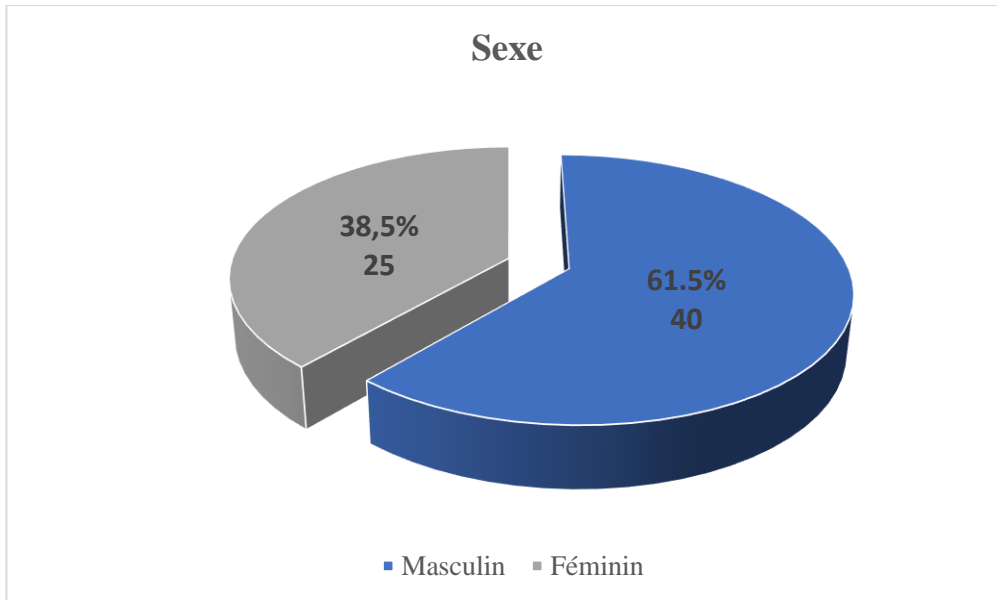


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

3. État civil

La moitié de nos patients-soit 50,8%- sont mariés ; le reste est partagé entre les célibataires qui représentent 43,1% et les divorcés qui sont minoritaires avec un pourcentage de 6,2% (voir figure 5).

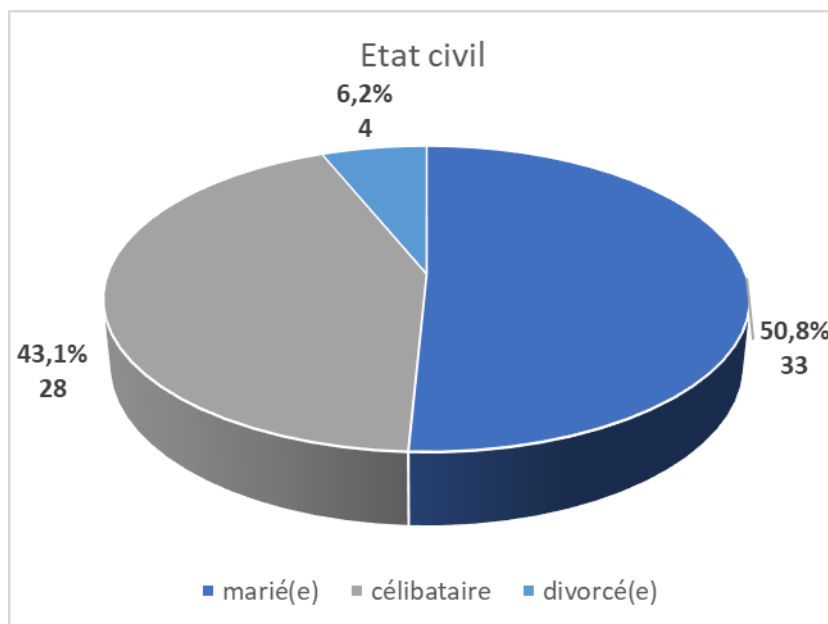


Figure 5 : Répartition des patients selon l'état civil

4. Niveau d'éducation

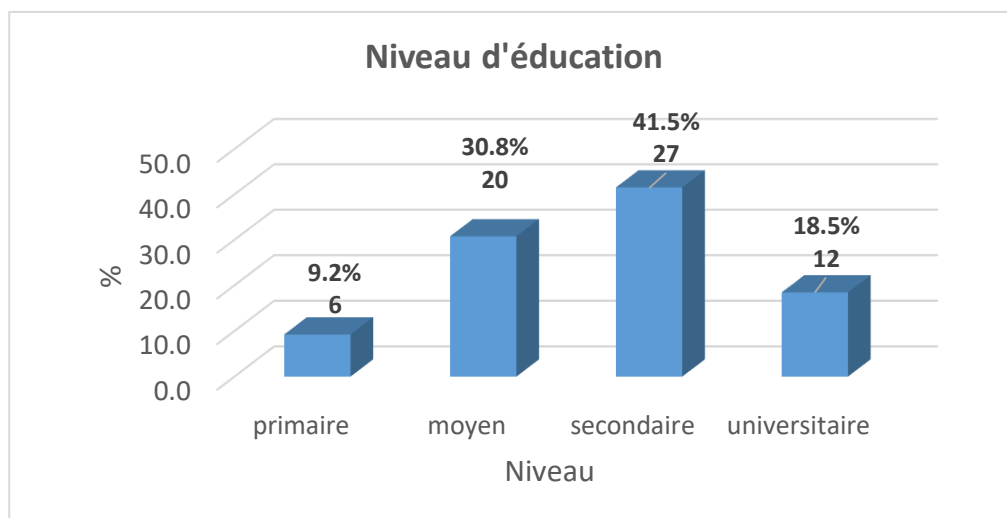


Figure 6 : Représentation des patients selon leur niveau d'instruction

Environ la moitié de la population étudiée -soit 41,5% (27 patients) avait un niveau scolaire secondaire, suivie de 30,8% (20 patients) avec niveau moyen ; 12 patients étaient des universitaires et une minorité de 9,2% avait un niveau primaire (voir figure 6).

5. Activité professionnelle

Parmi les patients que nous avons recrutés, nous comptons 23 (35,4 %) sans profession ; 20 patients (30,8%) travaillaient dans le secteur privé ; 15 (21,3%) dans le secteur public ainsi que 7 patients (10,8%) étaient encore étudiants (voir figure 7).

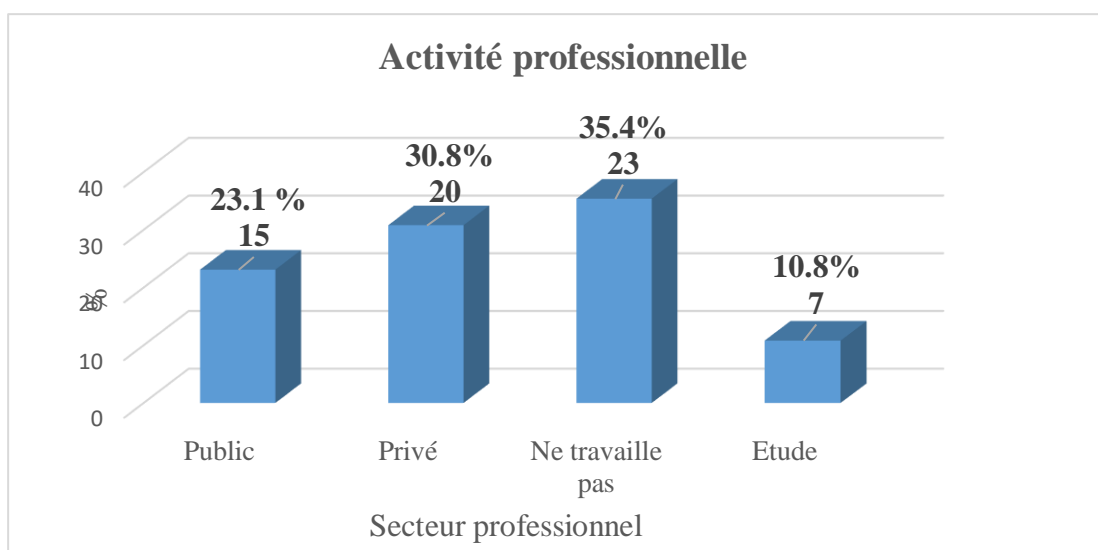


Figure 7 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle

III. Caractéristiques cliniques

1. Antécédents d'épuration extra-rénale

Parmi les 65 patients ayant subi une greffe, 41 d'entre eux 63% ont été hémodialysés. Quinze patients, soit 23% ont eu recours à la dialyse péritonéale, 7 patients, soit 11% ont bénéficié des deux types de dialyse, et enfin 2 patients soit 3% ont subi une greffe préemptive (voir figure 8).

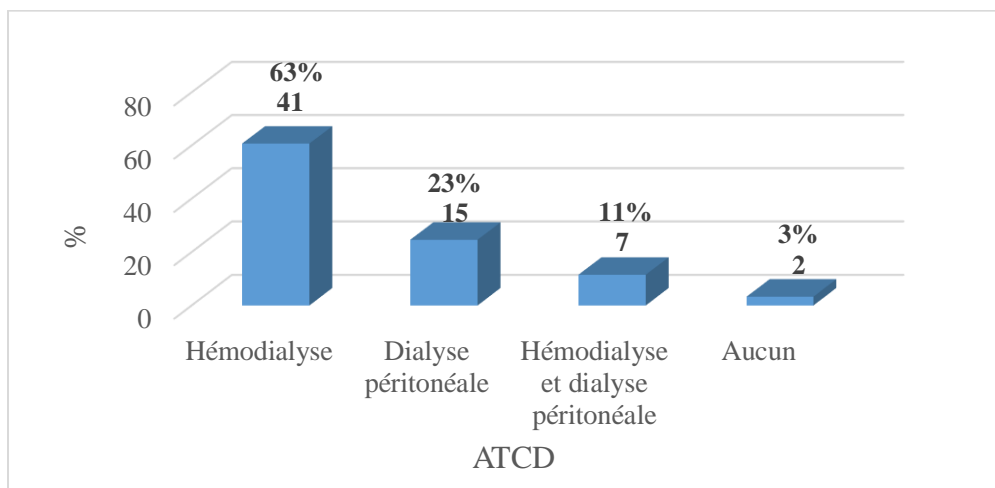


Figure 8 : Répartition des patients selon les antécédents d'épuration extra-rénale

2. Origine du greffon

Dans notre population, la répartition des donneurs était la suivante : les sœurs représentaient la plus grande part avec 26% du total, suivies de près par les mères avec 23%. Ensuite, les frères constituaient 20% des donneurs, les conjoints 12,3%, les pères 9,2%, et les cousins/cousines 5%. Enfin, une proportion égale de 1,5% provenait des filles, des tantes et des reins de cadavre (voir figure 9).

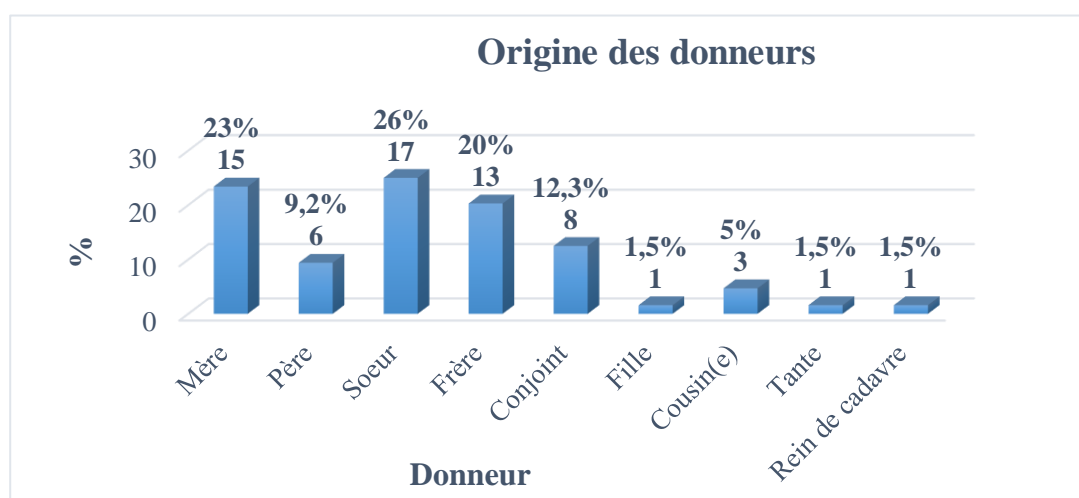


Figure 9 : Répartition des patients selon l'origine du rein transplanté

3. Lieu de l'intervention

58 patients ont subi leur transplantation rénale au CHU de Tlemcen -soit 89,2 %- de la population. Des proportions égales de 3,1 % de malades ont été transplantés à Oran, Alger et en France. Seul 1 patient était greffé à Blida (voir figure 10).

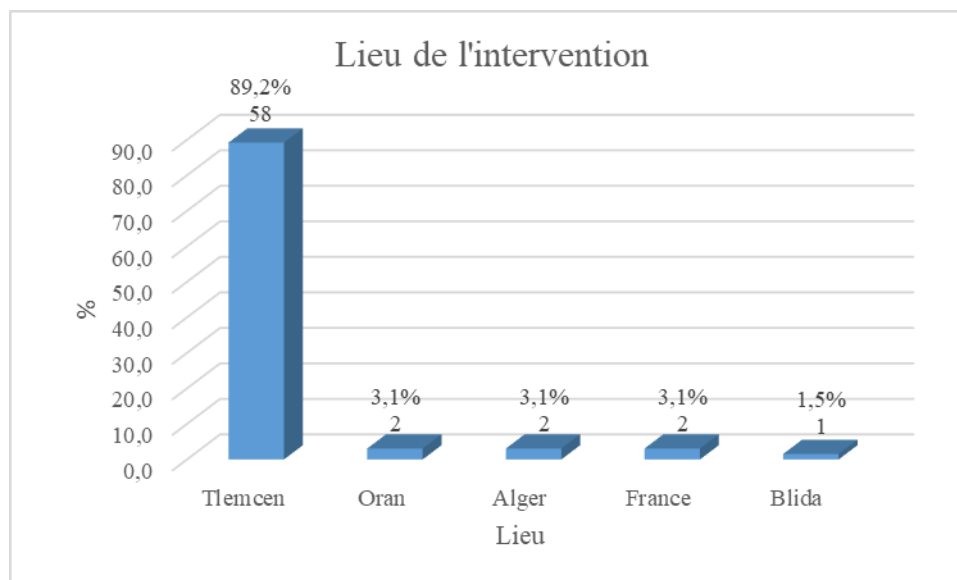


Figure 10 : Répartition des patients selon le lieu d'hospitalisation pour la transplantation

4. La clairance rénale

La clairance rénale de la créatinine définissant le DFG a été évaluée de manière systématique en utilisant la formule MDRD afin d'ajuster les doses des médicaments et de prévenir les effets indésirables liés aux traitements (voir tableau X).

Tableau X : Répartition des maladies rénales chroniques en fonction du débit de filtration glomérulaire et du nombre de patients concernés

DFG	Définition	Nombres patients
>90 ml/min	Fonction rénale normale	7
60-89 ml/min	Insuffisance rénale minime	24
30-59 ml/min	Insuffisance rénale modérée	22
15-29 ml/min	Insuffisance rénale sévère	5
<15 ml/min	Insuffisance rénale terminale	1

Nous notons tout de même que la clairance rénale de 6 patients n'a pas pu être recueillie.

La figure suivante représente la répartition des patients de notre étude selon leur fonction rénale (voir figure 11).

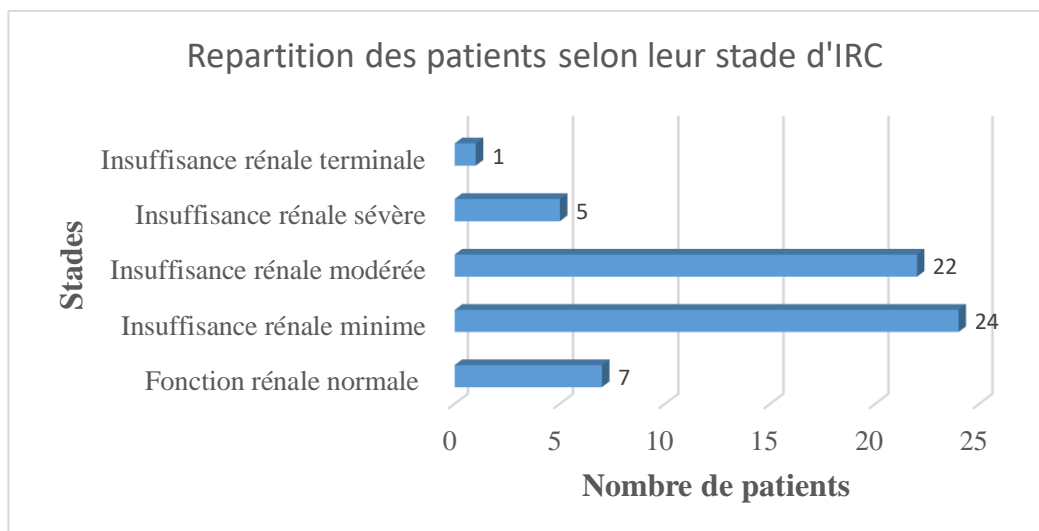


Figure 11 : Répartition des patients selon leur stade d'insuffisance rénale

5. Nombres d'années post greffe

Dans notre échantillonnage, la distribution des patients selon le nombre d'années post transplantation était comme suit : La majeure partie représente ceux qui sont greffés depuis 9 ans soit 21,5%, puis 12,3%, pour les patients greffés depuis 1 an ou moins ; viennent ensuite deux proportions de 10,8 % représentant les patients à 5 et 10 ans post greffe ainsi que deux autres de 9,2% qui représentent les greffés depuis 3 ans et 6 ans. 6,2% de la population a subi l'intervention il y a 11 ans, 4,6% il y a 2 ans, 3,1% il y a 15 ans et enfin 6 patients incarnant 1,5% chacun qui ont une durée post transplantation de 4, 7, 13, 16, 17 et 21 ans (voir figure 12).

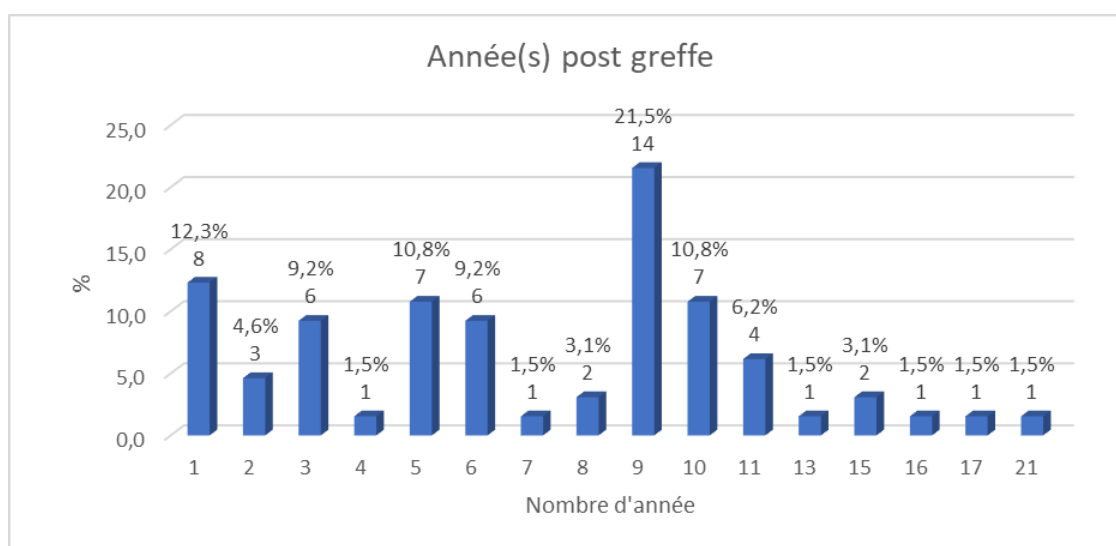


Figure 12 : Répartition des patients selon le nombre d'années post greffe rénale

IV. Résultats de la conciliation médicamenteuse

Lors de nos interrogatoires, nous avons pu classifier les patients en fonction de leur schéma thérapeutique, nous avons identifié 5 protocoles distincts :

- Tacrolimus + MMF+ Prednisone
- Tacrolimus+ Azathioprine+ Prednisone
- Cyclosporine+ MMF+ Prednisone
- Tacrolimus + Prednisone
- MMF + Prednisone

Sur les 65 patients interrogés, la grande majorité 78% a été placée sous le protocole 1, une proportion de 7,7% a été mise sous protocole 2 et 4. 4% ont été mis sous le protocole 3 et 1,5% sous le protocole 5 (voir figure 13).

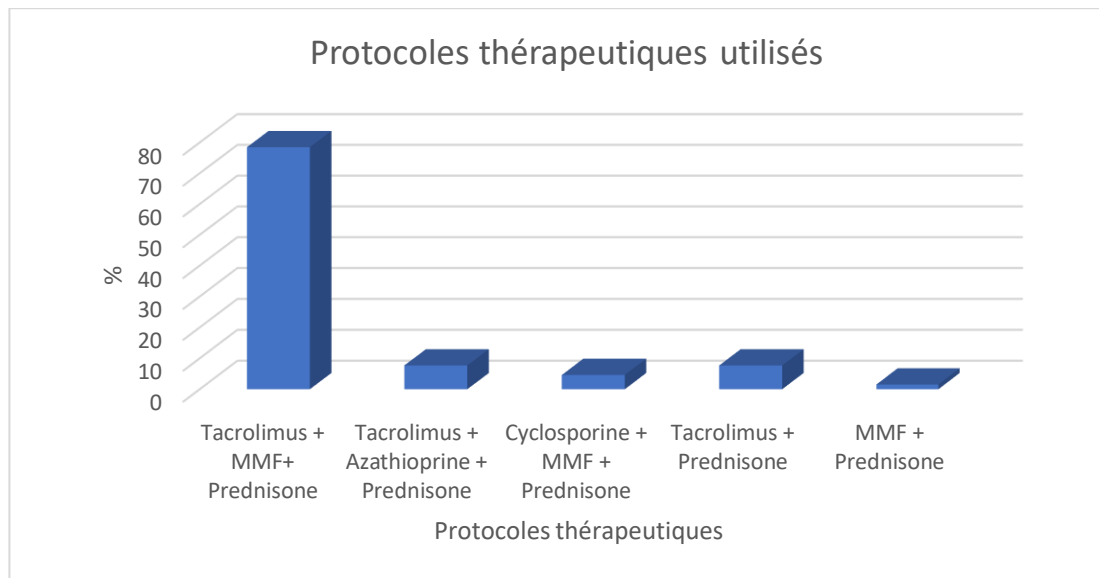


Figure 13 : Représentation des protocoles thérapeutiques utilisés

Parmi les 65 patients, 61 prenaient quotidiennement du Tacrolimus, 3 étaient sous Ciclosporine et 1 patient n'utilisait aucun médicament appartenant à la classe des anti-calcineurines (voir figure 14).

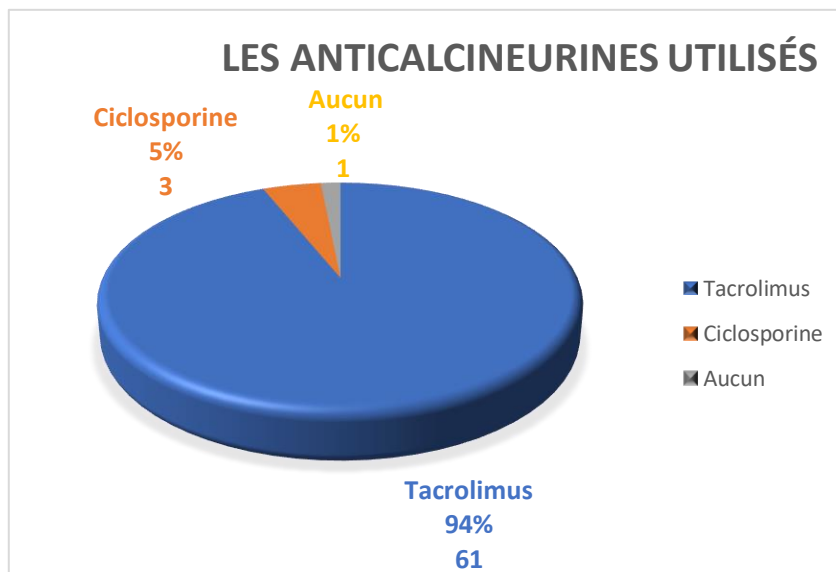


Figure 14 : Représentation des anti-calcineurines utilisés

Sur les 65 patients, la majorité soit 85% a été mise sous MMF, 5 prenaient de l’Azathioprine et 5 ne prenaient aucun anti-métabolite (voir figure 15).

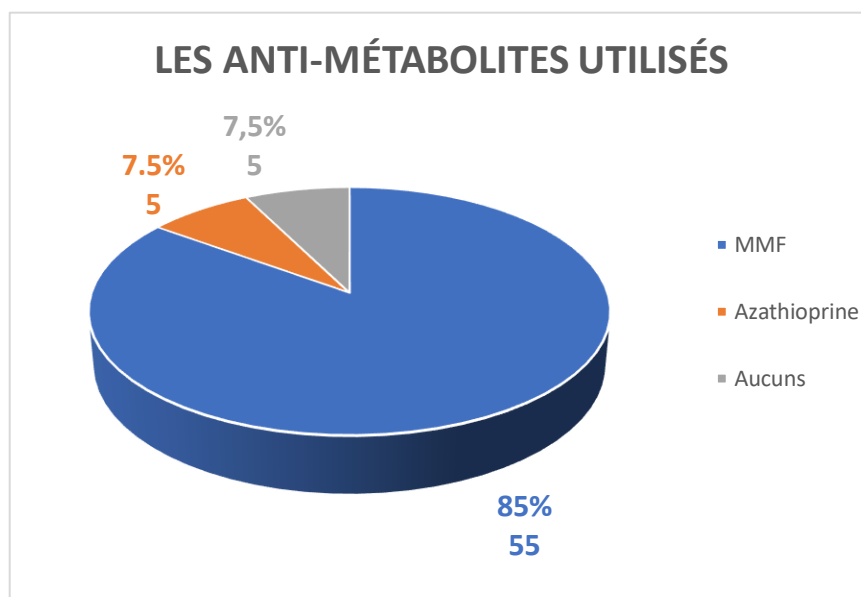


Figure 15 : Représentation des antimétabolites utilisés

Sur les 65 bilans médicamenteux optimisés réalisés, il y avait 37 concordances entre le dossier patient et ce que le patient rapportait lors de l’interrogatoire, ce qui équivaut à un pourcentage de 57%. Dans 43% des cas, une discordance a été notée (voir tableau XI).

Tableau XI : Récapitulatif de la conciliation médicamenteuse

BMO	Nombre de concordances	Nombre de discordances
65	37	28

Ces discordances étaient soit en rapport avec le dosage d'un médicament soit en rapport avec sa prise. Il s'agissait soit d'un médicament que le patient déclarait prendre mais qui ne figurait pas dans son dossier ou bien le l'inverse.

Trois discordances ont été détectées avec les médicaments de la greffe, toutes en rapport avec leurs posologies. 25 discordances concernaient les médicaments hors schéma de greffe, dont 22 étaient des médicaments en plus et 3 en moins par rapport au dossier patient (voir figure 16).

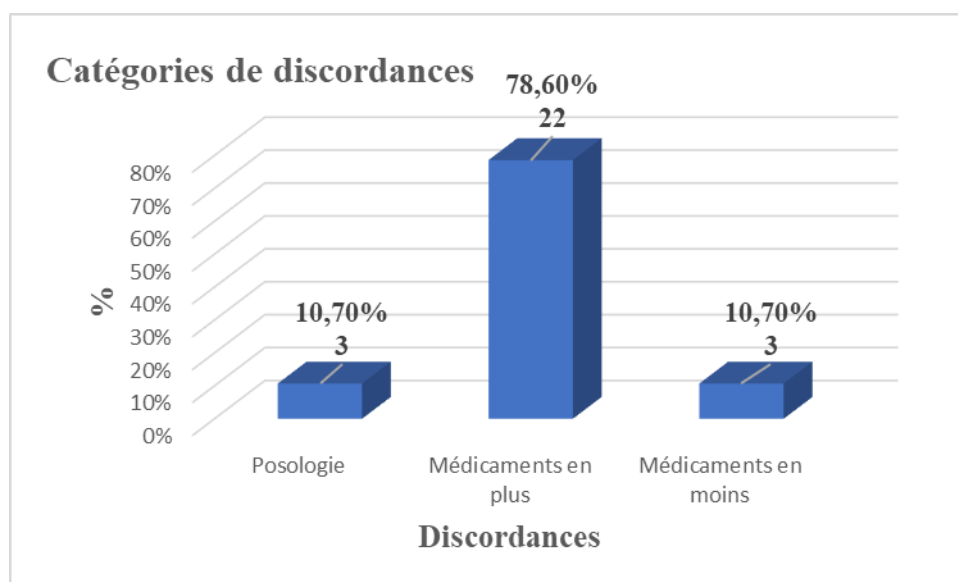


Figure 16 : Catégories de discordances

V. Résultats de l'évaluation de l'adhésion médicamenteuse aux médicaments de la greffe

Sur un total de 65 patients interrogés et après calcul du score de Morisky, les résultats trouvés étaient les suivants : 1 seul patient avait une mauvaise adhésion avec un score de 1, soit 1,5 % de la population. 31 patients soit 48 % ont été évalués avec un score de 2 à 3, ce qui équivaut à une adhésion moyenne. Plus de la moitié soit 33 patients avaient une bonne adhésion ce qui correspond à un score de 4 (voir figure 17).

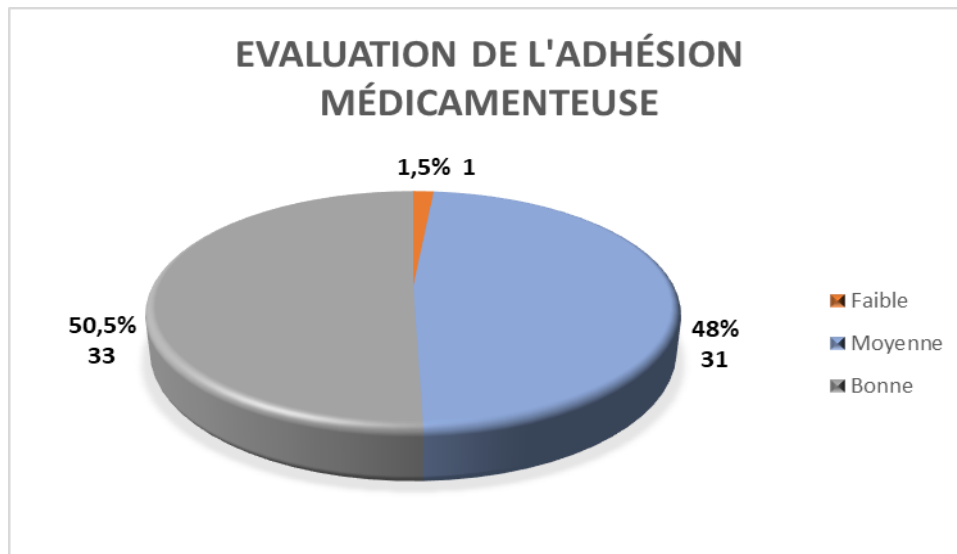


Figure 17 : Répartition des patients selon leur niveau d'adhésion médicamenteuse

VI. Résultats des interventions pharmaceutiques

Les différents problèmes liés aux médicaments détectés au sein de la population d'étude étaient soit liés à des interactions médicamenteuses, soit à des sur ou sous-dosage. Un effet indésirable en relation avec le Tacrolimus a été mentionné par une patiente ce qui a fait un total de 138 recommandations (voir figure 18).

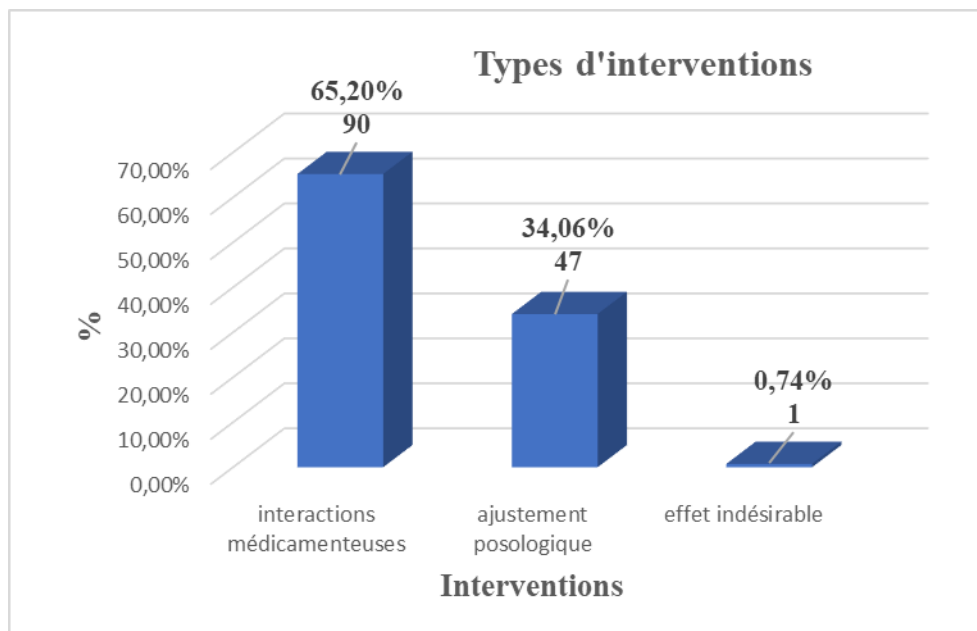


Figure 18: Types d'interventions pharmaceutiques

1. Les interactions médicamenteuses rapportées

Les résultats trouvés seront présentés en 2 catégories. La première regroupe les interactions avec un médicament du schéma immunosuppresseur, la deuxième s'intéresse aux médicaments hors schéma immunosuppresseur et des interactions entre eux (voir tableau XII).

Tableau XII : Les interventions pharmaceutiques et leurs devenirs

Médicaments	Anticalcineurines (Tacrolimus, Cyclosporine)	Antimétabolites (MMF)	Agents cardiovasculaires	Autres	Total
Nombre d'interventions	61 (67,7%)	16 (17,8%)	8 (8,9%)	5 (5,6%)	90
Devenir accepté	58 (95%)	14 (87,5%)	7 (87,5%)	5 (100%)	84

Le taux moyen d'acceptation des devenirs d'IP était de 92 %

1.1 Les interactions avec les médicaments de la greffe

a. Tacrolimus

1. Tacrolimus / Oméprazole

Il s'agit de l'interaction médicamenteuse de type majeur en relation avec le Tacrolimus la plus retrouvée dans notre étude, notée chez 6 patients.

Bien que l'oméprazole paraît inoffensif, sa prise concomitante avec certains médicaments pourrait constituer une interaction médicamenteuse majeure, c'est notamment le cas avec le Tacrolimus. L'Oméprazole pourrait augmenter de manière significative ses concentrations sanguines. Le site « Drugs » rapporte cette interaction principalement avec le Lansoprazole et l'Oméprazole, mais elle pourrait survenir avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ayant un profil métabolique similaire, tels que le Dexlansoprazole et l'Esoméprazole.

Le mécanisme proposé est l'inhibition compétitive du métabolisme du Tacrolimus via le CYP450 3A4 intestinal et hépatique. En outre, l'utilisation chronique d'IPP peut induire une hypomagnésémie, et le risque peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante d'autres agents pouvant entraîner une perte de magnésium, tels que le Tacrolimus.

En plus du suivi étroit de la tacrolémie, un dosage de la magnésémie a été suggéré ainsi qu'une utilisation rationnelle des IPP. Aucun de nos patients ne présentait des signes cliniques d'hypomagnésémie. Cette intervention a été acceptée.

2. Tacrolimus / Acyclovir

Cette interaction médicamenteuse a été retrouvée chez une des patientes, atteinte à ce moment de varicelle. Le site « Drugs » l'a classée comme étant une interaction majeure car l'association des deux médicaments pourrait augmenter le risque et/ou la gravité de l'insuffisance rénale en raison des effets indésirables additifs sur le rein.

Nous avons mesuré la clairance de la créatinine chez cette patiente et l'avons trouvé à 65,24 ml/min ce qui nécessitait une surveillance.

Le prescripteur n'a pas accepté cette intervention avec motif.

3. Tacrolimus / Escitalopram

Nous avons rapporté cette association chez une patiente souffrant de dépression nerveuse. C'est une interaction de type majeur.

L'Escitalopram pourrait provoquer un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT de l'ECG. Théoriquement, la co-administration avec d'autres agents susceptibles de prolonger l'intervalle QT comme le Tacrolimus pourrait entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes et de mort subite. Ce risque est d'autant plus important, lorsqu'il y a des facteurs sous-jacents comme les maladies cardiaques et les troubles électrolytiques (par exemple l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie).

Nous avons recommandé de faire un suivi cardiaque ainsi que des bilans électrolytiques et l'intervention a été acceptée.

4. Tacrolimus / Lopéramide

L'association du Tacrolimus avec le Lopéramide a été identifiée comme interaction majeure chez une de nos patientes.

Le mécanisme proposé est que le Tacrolimus pourrait augmenter la concentration plasmatique du Lopéramide et ainsi potentialiser ses effets indésirables notamment sa toxicité cardiaque.

Comme intervention, nous avons proposé un suivi de la fonction cardiaque et elle a été acceptée.

5. Tacrolimus / Tobramycine

Cinquième et dernière interaction majeure rapportée avec le Tacrolimus et retrouvée chez une seule patiente.

La co-administration d'immunosuppresseurs comme le Tacrolimus avec d'autres agents néphrotoxiques telle que la Tobramycine pourrait augmenter le risque et/ou la gravité de l'insuffisance rénale en raison des effets indésirables additifs sur le rein.

Nous avons mesuré la clairance de créatinine chez cette patiente et l'avons trouvé à 65,24 ml/min ce qui nécessitait une surveillance clinico-biologique.

Le prescripteur n'a pas accepté cette intervention avec motif.

6. Tacrolimus / Irbésartan (ARAI)

C'est une interaction de type modéré, la plus notée chez nos patients, retrouvée 20 fois. Les sujets de notre étude étaient mis sous Irbésartan mais cette interaction concerne toute la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; elle s'explique par l'augmentation du risque d'hyperkaliémie associée à l'utilisation de ces médicaments, tous deux hyperkaliémians, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Nous avons suggéré d'intégrer dans le bilan de routine de ces patients un ionogramme sanguin.

L'intervention a été acceptée.

7. Tacrolimus / Amlodipine

Il s'agit de la deuxième interaction modérée, retrouvée chez 13 patients.

L'interaction pourrait s'expliquer par l'augmentation des concentrations sanguines du Tacrolimus en co-administration avec l'Amlodipine. Le mécanisme impliquerait une inhibition du métabolisme CYP450 3A5 du Tacrolimus.

Comme intervention, nous avons proposé que les taux sanguins de Tacrolimus devraient être surveillés fréquemment et la posologie ajustée en conséquence, en particulier après le début ou l'arrêt du traitement par l'amlodipine chez les patients stabilisés sous Tacrolimus ce qui a été accepté par le prescripteur.

8. Tacrolimus / Azathioprine

Cette interaction a été retrouvée chez 5 patients. Le site « Drugs » l'a classé comme étant une interaction de type modéré car l'utilisation de ces deux agents immunosuppresseurs pourrait entraîner des toxicités hématologiques additives et un risque accru d'infections, en particulier chez les patients transplantés.

Nous avons recommandé une surveillance des constantes hématologiques. En cas de signes de dépression médullaire ou de diminution persistante et rapide des leucocytes, une diminution rapide des posologies ou l'arrêt temporaire du traitement pourrait être envisagé.

L'intervention a été acceptée.

9. Tacrolimus/ Atorvastatine

L'association Tacrolimus avec l'Atorvastatine a été identifiée comme une interaction modérée chez 2 patients.

L'administration concomitante du Tacrolimus avec l'Atorvastatine pourrait entraîner des concentrations plasmatiques élevées des 2 en raison de l'inhibition compétitive du métabolisme du cytochrome P450 (CYP450) 3A4. Des niveaux élevés d'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma sont associés à un risque accru de toxicité musculosquelettique, notamment de rhabdomyolyse.

En plus du suivi étroit de la tacrolémie, nous avons suggéré le changement de l'Atorvastatine par la Pravastatine ou la Fluvastatine qui sont des alternatives plus sûres ce qui a été pris en considération.

10. Tacrolimus / Sulfamethoxazole -Triméthoprime

Nous avons rapporté cette association chez 2 patients nouvellement greffés. C'est une interaction de type modéré car l'utilisation simultanée ou séquentielle de ces deux médicaments pourrait augmenter le risque de néphrotoxicité ou de neurotoxicité. Les patients âgés, affaiblis, déshydratés ou présentant une dysfonction rénale préexistante pourraient avoir un risque accru de développer des réactions indésirables, ce qui n'était pas le cas pour ces deux patients dont l'âge était jeune.

Une surveillance plus étroite de la fonction rénale a été suggérée après une mesure de la clairance de la créatinine qui était revenue à 56,67 ml/min chez l'un d'entre eux et 60,66 ml/min chez l'autre.

Cette intervention a été acceptée.

11. Tacrolimus / Ventoline

Cette interaction modérée a été identifiée chez 2 patients.

La Ventoline, ainsi que les agonistes bêta-2 adrénergiques en général, pourraient provoquer une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QT et une perte de potassium. Théoriquement, la co-administration avec d'autres agents susceptibles de prolonger l'intervalle QT, comme le Tacrolimus, pourrait entraîner des effets additifs et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires, y compris la torsade de pointes et la mort subite.

En général, le risque qu'un agent individuel ou une combinaison d'agents provoque une arythmie ventriculaire en association avec une prolongation de l'intervalle QT est largement imprévisible, mais peut être accru par certains facteurs de risque sous-jacents tels que le syndrome du QT long congénital, les maladies cardiaques et les perturbations électrolytiques (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie).

De plus, l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QT induite par le médicament dépend du ou des médicaments particuliers impliqués et des doses administrées. Une prolongation cliniquement significative de l'intervalle QT et une hypokaliémie surviennent rarement lorsque les agonistes bêta-2 sont inhalés aux doses normalement recommandées. Cependant, ces effets peuvent être plus courants lorsque les médicaments sont administrés de manière systémique ou encore lorsque les doses recommandées sont dépassées.

Nous avons recommandé un suivi cardiaque ainsi que des bilans électrolytiques. Un ECG de contrôle est revenu normal chez l'un des deux patients lors d'une consultation ultérieure.

Cette intervention a été acceptée.

12. Tacrolimus / Drospirénone

La prise du Drospirénone avec le Tacrolimus représente une interaction modérée, notée chez une patiente sous contraception orale.

L'utilisation de la Drospirénone peut potentialiser le risque d'hyperkaliémie chez les patients recevant un traitement chronique avec des médicaments pouvant augmenter le potassium sérique, tel que le Tacrolimus ; cela s'explique par son activité anti-minéralocorticoïde.

L'intervention proposée était le contrôle régulier des taux sériques de potassium pendant le traitement concomitant par la Drospirénone ce qui a été acceptée.

13. Tacrolimus / Ethinyl-estradiol

Il s'agit d'une interaction modérée retrouvée chez une de nos patientes. L'administration concomitante de Tacrolimus avec l'Ethinyl-estradiol pourrait entraîner des concentrations plasmatiques élevées de l'immunosuppresseur et/ou du médicament co-administré. Le mécanisme est une diminution de la clairance du médicament liée à l'inhibition compétitive de l'activité du CYP450 3A4. Le suivi étroit du Tacrolimus a été recommandé ce qui est fait.

14. Tacrolimus / Ramipril

Cette interaction modérée a été retrouvée chez un patient. En effet, la prise concomitante du Tacrolimus avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion tel que le Ramipril pourrait augmenter le risque d'hyperkaliémie associée à l'utilisation de ces médicaments, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

L'intervention proposée était le contrôle régulier des taux sériques de potassium ce qui n'a pas été acceptée avec motif.

15. Tacrolimus / Répaglinide

Lorsque le Tacrolimus est combiné avec d'autres médicaments qui sont également métabolisés par le CYP450 3A4, comme le Répaglinide, une interaction modérée peut avoir lieu. Cette interaction a été observée chez l'un de nos patients et peut conduire à des niveaux élevés de Tacrolimus et/ou du médicament coadministré car il y a une inhibition compétitive de l'activité du CYP450 3A4. En plus du suivi de la tacrolémie, une surveillance de la glycémie a été conseillée ce qui a été acceptée (voir tableau XIII).

Tableau XIII : Nombres d'interactions médicamenteuses liées au Tacrolimus

Type d'interaction	Médicaments	Nombre de répétition
Majeure	Oméprazole (IPP)	6
	Acyclovir	1
	Escitalopram	1
	Lopéramide	1
	Tobramycine	1
Modérée	Irbésartan (ARA II)	20
	Amlodipine	13
	Azathioprine	5
	Atorvastatine	2
	Sulfamethoxazole / Triméthoprime	2
	Ventoline	2
	Drospérinone	1
	Ethinyl-estradiol	1
	Ramipril (IEC)	1
	Répaglinide	1
Total	/	58

b. Mycophénolate Mofétil

1. MMF/ Antibiotiques inhibiteurs de bêta-glucuronidase

Le Mycophénolate mofétil, en association avec certains antibiotiques, peut donner une interaction médicamenteuse majeure. 7 patients sous différents antibiotiques dont une céphalosporine, une pénicilline, un sulfamide et des fluoroquinolones étaient concernés.

Ces antibiotiques -comme les aminosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones et les pénicillines- affectent les bactéries productrices de bêta-glucuronidase dans l'intestin, par conséquent réduisent l'exposition systémique aux produits à base d'acide mycophénolique (MPA). Le mécanisme exact n'est pas connu ; mais il peut être dû à une interférence avec la recirculation entéro-hépatique du médicament actif via des altérations de la flore gastro-intestinale responsable de la régénération du MPA à partir de son métabolite glucuronide.

Le dosage du MMF ne se fait pas au CHU de Tlemcen ; c'est pourquoi nous n'avons pas pu recommander de faire son suivi thérapeutique. Nous avons recommandé une surveillance

clinique et biologique étroite pour déceler des signes de diminution des effets immunosuppresseurs des produits à base d'acide mycophénolique pendant le traitement concomitant et peu de temps après la fin du traitement antibiotique ce qui a été accepté.

2. MMF / Ethinyl Estradiol-Drospirénone

Parmi toutes nos patientes interrogées, une seule prenait une contraception hormonale orale, chez laquelle nous avons retrouvé cette interaction majeure.

La co-administration avec l'acide mycophénolique peut diminuer les concentrations plasmatiques et, théoriquement, l'efficacité des hormones contraceptives, mais le mécanisme d'interaction reste flou.

Bien que la signification clinique de l'interaction soit inconnue, la prudence est de mise lorsque l'acide mycophénolique est prescrit en association avec des contraceptifs hormonaux, y compris les formes orales, injectables, transdermiques, vaginales et implantables, à cause du risque accru d'avortements au cours du premier trimestre et de malformations congénitales ; il est particulièrement important que les patientes ne tombent pas enceintes pendant le traitement. C'est pourquoi nous avons conseillé à cette patiente de rajouter ou de basculer vers une méthode barrière de contraception pendant toute la durée du traitement par l'acide mycophénolique et pendant 6 semaines après l'arrêt. Cette intervention a été refusée avec motif.

3. MMF/ Tobramycine

Dernière interaction majeure rapportée avec le MMF, retrouvée une seule fois.

L'association entre la Tobramycine et le MMF diminue les concentrations sériques du MMF par interférence avec la recirculation entéro-hépatique du médicament actif, via des altérations de la flore gastro-intestinale responsable de la régénération du médicament actif à partir de son métabolite glucuronide.

Comme le dosage et le suivi thérapeutique du MMF n'est pas disponible au CHU de Tlemcen, nous nous sommes contentées, dans notre intervention, de suggérer une surveillance clinique et biologique étroite pour déceler des signes de diminution des effets immunosuppresseurs des produits à base d'acide mycophénolique pendant le traitement concomitant et peu de temps après la fin du traitement antibiotique ce qui a été accepté par le prescripteur.

4. MMF / Oméprazole

C'est l'interaction modérée majoritairement signalée avec le MMF : 6 patients étaient concernés.

La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut réduire la biodisponibilité de l'acide mycophénolique (MPA) provenant de l'administration de mycophénolate mofétil. Ceci est expliqué par la diminution de la solubilité du MPA à des niveaux de pH gastrique plus élevés.

Nous avons recommandé d'utiliser les IPP avec prudence chez les patients transplantés recevant du MMF ce qui a été pris en considération.

5. MMF / Antiacides

Cette interaction de type modérée n'a été repérée que chez une patiente.

Les antiacides pourraient diminuer la biodisponibilité orale de l'acide mycophénolique. Le mécanisme exact de l'interaction est inconnu mais pourrait impliquer une chélation avec des ions polyvalents dans les antiacides ou une solubilité accrue du médicament induite par une augmentation du pH gastrique, ou les deux. L'interaction a été signalée avec des antiacides contenant du magnésium/aluminium.

L'idéal est de surveiller les taux de l'acide mycophénolique. Nous avons recommandé qu'à l'avenir la prise de l'antiacide soit espacée d'au moins 2h de la prise du MMF ce qui a été notifié et accepté par la patiente (voir tableau XIV)

Tableau XIV : Nombres d'interactions médicamenteuses liées au Mycophénolate Mofétil

Type d'interaction	Médicaments	Nombre de répétition
Majeure	Antibiotiques inhibiteurs de bêta-glucoronidase (Aminosides, Céphalosporines, Fluoroquinolones, Pénicillines, Sulfamides)	7
	Ethinyl Estradiol / Drospirénone	1
	Tobramycine	1
Modérée	Oméprazole (IPP)	6
	Antiacide	1
Total	/	16

c. Cyclosporine

1. Cyclosporine / Irbésartan (ARAI)

Parmi les 65 patients, seulement 3 prenaient la Cyclosporine à la place du Tacrolimus. Chez ces 3 patients, nous avons noté une interaction médicamenteuse de type modérée, rapportée à l'association entre la Cyclosporine et l'Irbésartan. L'utilisation de ces deux médicaments hyperkaliémiants pourrait potentialiser le risque d'hyperkaliémie et précipiter une insuffisance rénale.

Nous sommes intervenues en proposant d'intégrer chez ces patients un suivi de la kaliémie en plus du suivi déjà fait de la créatinémie. La clairance de la créatinine chez un des trois patients était à 85,03 ml/min ce qui n'était pas alarmant, cependant chez les deux autres patients elle était à 41,39 et 30,26 ml/min ce qui indiquait une insuffisance rénale modérée nécessitant une surveillance plus rapprochée. L'intervention a été acceptée.

1.2 Les interactions hors médicaments de la greffe

1. Clopidogrel / Oméprazole

Chez l'un de nos patients, nous avons constaté une interaction majeure entre le Clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cette association pourrait compromettre les effets

cardioprotecteurs du Clopidogrel. Le mécanisme présumé est que les IPP inhiberaient la bio-activation métabolique du Clopidogrel, généralement médiée par le CYP450 2C19.

Nous avons suggéré le changement de l'Oméprazole par le Lansoprazole et l'Esoméprazole qui sont des alternatives plus sûres ce qui a été accepté par le prescripteur.

2. Clopidogrel / Lopéramide

L'association du Clopidogrel avec le Lopéramide a été identifiée comme une interaction majeure chez l'un de nos patients. Nous avons constaté que cette combinaison pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du Lopéramide, potentialisant ainsi ses effets indésirables, notamment sa toxicité cardiaque.

Nous avons recommandé un contrôle régulier de la fonction cardiaque ce qui a été accepté.

3. Clopidogrel / Atorvastatine

Cette interaction modérée a été retrouvée chez 2 patients, où nous avons trouvé que l'Atorvastatine pourrait inhiber l'activation métabolique du Clopidogrel qui est une prodrogue et ainsi agir sur ses effets antiplaquettaires. Le mécanisme proposé était l'inhibition compétitive du CYP450 3A4, responsable de la conversion du Clopidogrel en son métabolisme actif.

Nous avons suggéré le changement de l'Atorvastatine par la Pravastatine ou la Fluvastatine qui sont des alternatives plus sûres car elles ne sont pas métabolisées par le CYP450 3A4. Ceci a été accepté par le prescripteur.

4. Amlodipine / Aspirine

Il s'agit d'une interaction modérée retrouvée chez 1 patient. Certains inhibiteurs de la cyclooxygénase, comme l'aspirine, atténueraient les effets antihypertenseurs de certains inhibiteurs calciques, comme l'Amlodipine. Ce phénomène semble être lié à une altération du tonus vasculaire, influencé par les prostacyclines et d'autres prostanoïdes vasodilatateurs. L'ajout d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au traitement d'un patient déjà sous inhibiteur calcique a pu entraîner une hausse de la pression artérielle.

Une surveillance régulière de la pression artérielle a été recommandée ce qui est fait systématiquement.

5. Amlodipine / Acébutolol ou Métoprolol

Cette interaction modérée était la plus fréquemment observée ; en effet, quatre patients interrogés ont présenté cette interaction. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs calciques et de bêtabloquants pourrait entraîner des réductions supplémentaires de la fréquence cardiaque, de la conduction cardiaque et de la contractilité cardiaque, en particulier chez les patients présentant des anomalies ventriculaires ou de conduction. Bien que cette combinaison puisse être bénéfique et efficace dans certaines situations, des effets indésirables cardiovasculaires potentiellement graves, tels qu'une insuffisance cardiaque congestive, une hypotension sévère et/ou une exacerbation de l'angine de poitrine, pourraient se produire.

Notre intervention consistait en une surveillance clinique étroite de la réponse hémodynamique et de la tolérance du patient avec ajustement de la posologie de l'un ou des deux agents, si nécessaire ce qui a été accepté.

6. Irbésartan / Aspirine

Cette association a été retrouvée chez un patient et a été classée par le site « Drugs » comme étant modérée car l'utilisation concomitante d'AINS et ARAII pourrait détériorer la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés ou présentant une hypovolémie (y compris ceux sous traitement diurétique) ou dont la fonction rénale est altérée. Le risque de néphrotoxicité est élevé. Nous avons recommandé un contrôle régulier de la fonction rénale ce qui est fait systématiquement.

7. Irbésartan /Enoxaparine

L'association d'ARAII avec l'héparine de bas poids moléculaire a été identifiée comme une interaction modérée chez l'un de nos patients. Nous avons constaté que cette combinaison pourrait augmenter le risque d'hyperkaliémie. Les patients présentant une insuffisance rénale, un diabète, un âge avancé et une insuffisance cardiaque sévère ou en aggravation peuvent présenter un risque plus élevé.

Nous avons recommandé un contrôle régulier de la fonction rénale ainsi que le dosage régulier de la kaliémie ce qui a été refusé avec motif.

8. Atorvastatine / Oméprazole

Il s'agit d'une interaction modérée retrouvée chez un de nos patients ; la co-administration d'Oméprazole et d'atorvastatine augmenterait les concentrations plasmatiques d'atorvastatine,

majorant ainsi le risque de myopathie. Le mécanisme impliquerait une inhibition compétitive de la glycoprotéine P intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue du médicament et augmentant ainsi le risque accru de toxicité musculosquelettique notamment de rhabdomyolyse.

Le changement de la molécule d'atorvastatine par une alternative plus sûre (Fluvastatine) a été suggéré et accepté par le prescripteur.

9. Hormones thyroïdiennes / Métoprolol

Une interaction minime a été identifiée, que nous avons jugé importante. L'hormonothérapie thyroïdienne inverserait la diminution du flux sanguin hépatique, associée à l'hypothyroïdie. Cela peut entraîner une augmentation du métabolisme hépatique et une diminution des taux sériques de certains bêtabloquants métabolisés par le foie, notamment le Métoprolol. Lorsque l'hypothyroïdie évolue vers un état euthyroïdien, une diminution de l'efficacité des bêtabloquants est possible.

Il a été recommandé de surveiller régulièrement la pression artérielle ce qui est fait systématiquement (voir tableau XV).

Tableau XV : Nombres et types d'interactions entre les médicaments hors schéma immunosuppresseur

Médicaments /Classes	Interactions	Types d'interactions	Nombre de répétition
Clopidogrel	Oméprazole (IPP)	Majeure	1
	Lopéramide	Majeure	1
	Atorvastatine	Modérée	2
Amlodipine (ICC)	Aspirine (AINS)	Modérée	1
	Acébutolol	Modérée	3
	Métoprolol	Modérée	1
Irbésartan (ARA II)	Aspirine (AINS)	Modérée	1
	Enoxaparine	Modérée	1
Atorvastatine	Clopidogrel	Modérée	2
	Oméprazole	Modérée	1
Hormones thyroïdiennes	Métoprolol	Précaution d'emploi	1
Total	/	/	13

L'impact de ces interventions liées aux interactions médicamenteuses a été évalué selon l'échelle de cotation de Hatoum (voir tableau XVIXVII), les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous, la majorité des interventions soit 47% avaient un impact significatif, 36% avaient un impact très significatif. L'impact de 3% des interventions était vital (voir tableau XVI).

Tableau XVIII : Impact des interventions liées aux interactions médicamenteuses

Echelle d'impact	Impact clinique nul	Impact légèrement significatif	Impact significatif	Impact très significatif	Impact vital	Total
Nombre	2	11	42	32	3	90
Pourcentage	2%	12%	47%	36%	3%	100%

2. Interventions dues aux variations du taux de Tacrolimus

Le niveau de Tacrolimus sérique a été systématiquement évalué chez tous les patients. Cette analyse a été réalisée au laboratoire de toxicologie du CHU de Tlemcen par méthode EMIT. Les taux sanguins ont été mesurés environ 12 heures après la dernière dose et juste avant la dose suivante. La fréquence des contrôles de concentration a été déterminée en fonction de l'état clinique, de la tolérance du patient et principalement des dosages sanguins du Tacrolimus.

La posologie initiale du Tacrolimus devrait varier de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour et être prise en dehors des repas, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. En fonction du taux de Tacrolimus, cette posologie était soit maintenue, ou bien ajustée. L'ajustement se faisait toujours de la même manière : par ajout de 0,5 mg en cas de sous-dosage ou par soustraction de 0,5 mg en cas de surdosage (voir tableau XVII).

Tableau XIX : Suivi du taux de Tacrolimus

Durée post-greffe	Cible thérapeutique	Taux de Tacrolimus retrouvés			Total
		Bas	Normal	Élevé	
0-3 mois	8-11 ng/ml	/	/	2	2
3-6 mois	7-9 ng/ml	/	/	/	0
6-12 mois	6-8 ng/ml	1	1	4	6
>12 mois	5-7 ng/ml	5	14	34	53
Total		6	15	40	61

Parmi les 65 patients, 61 prenaient quotidiennement du Tacrolimus, 3 étaient sous Ciclosporine et 1 patient n'utilisait aucun médicament appartenant à la classe des anti-calcineurines.

Sur les 61 patients traités avec du Tacrolimus, 6 ont montré des niveaux de concentration sanguine inférieurs à ceux visés pour le traitement, 15 étaient dans l'intervalle cible et 40 avaient des concentrations supérieures à la cible thérapeutique souhaitée (voir figure 19).

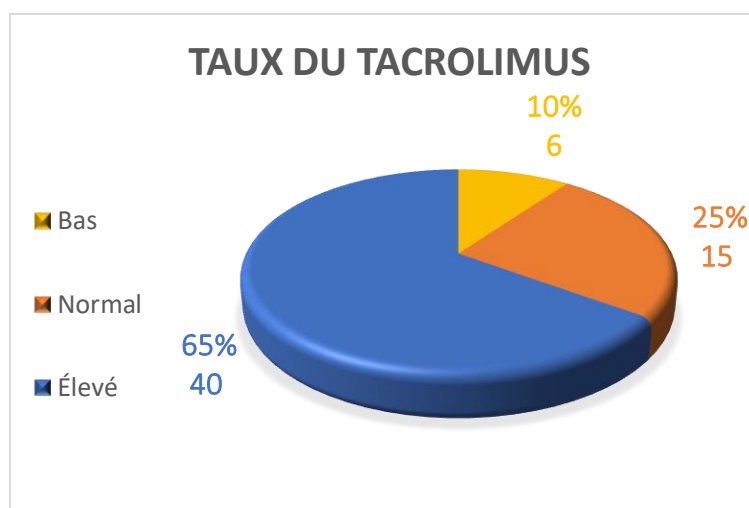


Figure 19 : Représentation des taux de Tacrolimus

Sur les 6 patients présentant des taux de Tacrolimus inférieurs à la cible, 5 d'entre eux étaient greffés depuis plus de 12 mois (voir figure 20)

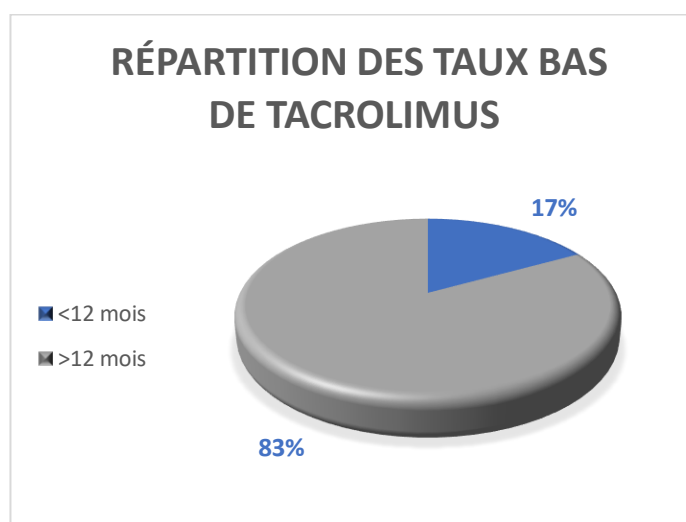


Figure 20 : Représentation de la répartition des taux bas de Tacrolimus

Parmi 15 patients dont les niveaux de Tacrolimus étaient normaux, 14 avaient subi leur transplantation il y a plus d'un an (voir figure 21)

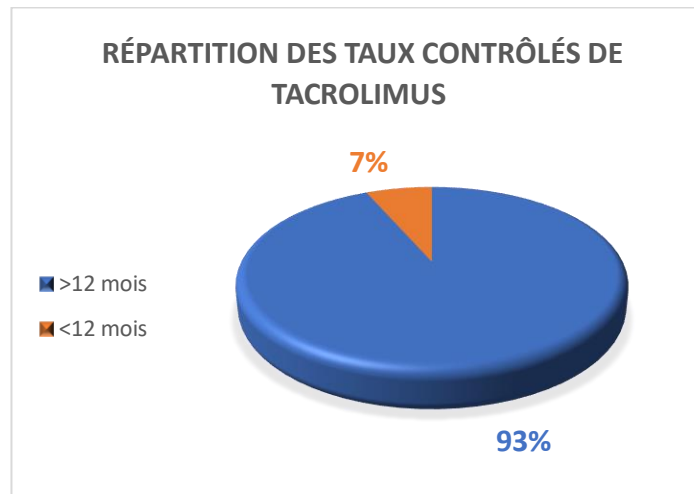


Figure 21 : Représentation de la répartition des taux contrôlés de Tacrolimus

Parmi les 40 patients présentant des taux de Tacrolimus élevés, 34 étaient greffés depuis plus d'un an, 4 patients appartenaient à la catégorie 6-12mois et une minorité de patients -soit 2- ont été greffés depuis moins de 3 mois (voir figure 22).

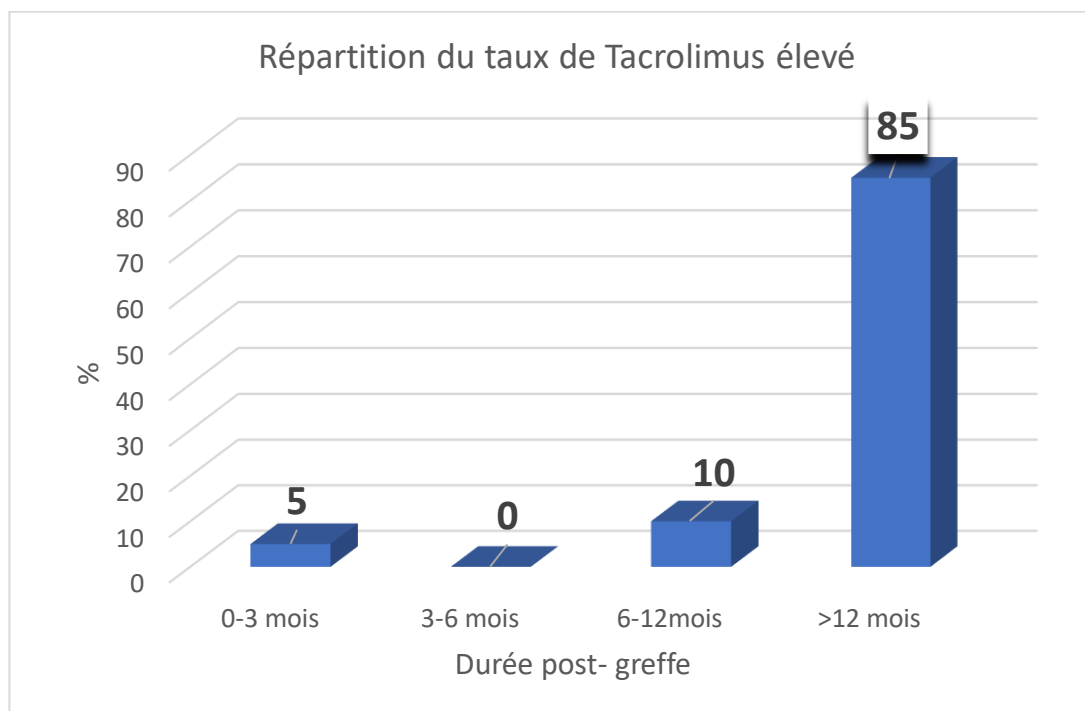


Figure 22 : Représentation de la répartition des taux élevés de Tacrolimus

Chapitre 3: Discussion

Conciliation médicamenteuse

Suite aux 65 bilans médicamenteux optimisés réalisés, 37 concordances ont été notées et 28 (43%) discordances ont pu être détectées. Parmi ces discordances, seulement 3 étaient en rapport avec les médicaments de la greffe. Le reste étaient soit des médicaments que le patient déclarait prendre mais qui ne figuraient pas dans le dossier ou l'inverse.

L'étude de Flamme-Obry et al. (69), menée sur des patients greffés rénaux adultes et hospitalisés dans le service de néphrologie au CHRU de Lille a montré que 60% de la population présentait au moins une divergence. Ces résultats étaient plus pertinents car contrairement à l'étude française, nos patients n'étaient pas hospitalisés.

Contrairement à une étude menée au CHU de Tlemcen où les internes en pharmacie ont pu réaliser une conciliation médicamenteuse (CM) à l'admission et à la sortie des patients du service de cardiologie(70). Notre étude s'est limitée à la réalisation d'un BMO.

La réalisation de la CM à la fois à l'admission et à la sortie permet de couvrir tout le séjour hospitalier, or nos patients étaient pris en charge en ambulatoire.

Malgré l'accueil favorable dont nous avons bénéficié de la part de l'équipe du service de Néphrologie-Hémodialyse et notre intégration réussie au sein de cette entité, des difficultés ont été rencontrées dans la réalisation de la conciliation médicamenteuse, notamment la disponibilité limitée des informations médicales complètes et à jour dans les dossiers médicaux, ce qui a rendu difficile l'accès à des données précises et fiables pour établir un bilan médicamenteux optimisé (BMO). L'insuffisance de sources d'informations (entretien avec le pharmacien d'officine, dossier médical partagé, dossier pharmaceutique ...) pour établir un BMO complet a également été un obstacle majeur, nous laissant avec des lacunes dans notre compréhension de l'historique médical et des traitements précédents des patients. De plus, le manque de temps passé avec chaque malade a limité notre capacité à recueillir des informations précieuses sur leurs médicaments, ce qui est essentiel pour une conciliation médicamenteuse efficace. Enfin, l'absence d'autres spécialités médicales telles que la cardiologie, la médecine interne et la pneumologie a entravé la mise en œuvre d'une approche collaborative et intégrée, jugée nécessaire pour prendre en considération les diverses perspectives et expertises dans la gestion des médicaments. Pour cela, nous n'avons pas pu réaliser une réelle conciliation médicamenteuse.

Adhésion médicamenteuse aux immunosuppresseurs

Nous avons interrogé 65 patients à l'aide du questionnaire de MORISKY à 4 items MMAS-4, les scores étaient de 4 pour 50,5% des patients ce qui équivaut à une bonne adhésion. Un score de 2 à 3 a été retrouvé chez 48% correspondant à une adhésion moyenne. Seul 1 patient avait une mauvaise adhésion.

Une étude sur l'adhérence thérapeutique chez le patient transplanté rénal effectué auprès de 92 patients a été réalisée au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Bordeaux (71). 78,2% avaient une bonne adhésion, 18,5% présentaient une adhésion moyenne et 3,2% n'étaient pas adhérents à leur traitement immunosuppresseur. A travers ces chiffres nous remarquons une divergence en termes de pourcentages de bonne et moyenne adhésion entre cette étude et la nôtre. De Geest et al. (72) ont montré qu'une mauvaise compréhension du traitement immunosuppresseur était source de mauvaise adhésion thérapeutique. D'autre part Chebli et al. (73) ont démontré l'impact significatif du niveau d'éducation sur l'adhésion médicamenteuse chez les patients greffés rénaux recevant des immunosuppresseurs. La différence de niveau intellectuel des deux populations ainsi qu'une connaissance insuffisante de la maladie pourraient donc justifier les différences de résultats. On peut en déduire le rôle crucial de l'éducation et des connaissances des patients dans leur prise en charge thérapeutique. En 2022, une étude menée auprès de patients transplantés rénaux suivis en ambulatoire dans deux centres médicaux spécialisés en Algérie : le service d'urologie de l'Établissement hospitalier spécialisé (EHS) en urologie, néphrologie et transplantation rénale de Constantine ainsi que le service de néphrologie et transplantation rénale du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Blida, a répertorié 40,8% de non-adhésion (73) face à 1,5% de non-adhésion dans notre étude. L'écart notable entre ces deux pourcentages pourrait s'expliquer par des différences dans certaines caractéristiques thérapeutiques chez les deux populations, en effet l'équipe de chercheurs algériens a mis en évidence l'association significative entre la non-adhésion et le type de traitement prescrit, les patients sous ciclosporine affichaient le taux le plus élevé de non-adhésion, soit 76,8 %, comparé à un taux de 4,6% chez notre population. Un autre paramètre justifiant cette différence des résultats serait le choix du questionnaire utilisé dans la mesure de l'adhésion, de fait qu'ils avaient travaillé avec celui de MORISKY à 8 items alors que nous avons eu recours à celui à 4 items. L'évaluation de l'adhésion thérapeutique est une notion entachée d'une certaine relativité en raison de divers facteurs qui rendent difficile l'application de mesures objectives et universelles.

Grâce aux traitements immunodépresseurs actuels, on observe une nette réduction de l'incidence du rejet aigu. Cependant, la non-adhésion devient de plus en plus préoccupante dans

la gestion clinique des patients transplantés (74). Butler et al. (75) ont compilé des études de cohortes dans leur méta-analyse, révélant que 36,4 % des pertes de greffons sont liées à une mauvaise adhésion. Ils ont également constaté, qu'en comparaison aux patients adhérents, les non-adhérents présentent un risque d'échec de greffe 7 fois plus élevé. En plus des conséquences cliniques, une mauvaise adhésion peut aussi avoir des conséquences économiques significatives.

L'amélioration de l'adhésion post-greffe constitue un défi complexe nécessitant une approche multidimensionnelle. Les patients, confrontés à un régime thérapeutique complexe accompagné d'effets secondaires désagréables, ont souvent du mal à percevoir les avantages d'une bonne adhésion. Le rôle de l'équipe de transplantation est crucial dans la gestion de ce problème. Avant la greffe, il est important d'évaluer les candidats pour identifier ceux susceptibles de rencontrer des difficultés d'adhésion. Une communication efficace entre le patient et son équipe médicale est cruciale pour prévenir la non-adhésion. Avant la greffe, une information détaillée sur les implications du traitement, les changements de mode de vie et les conséquences de la non-adhésion est nécessaire. Cette communication peut être assurée par différents professionnels de santé et vise à établir un partenariat dans lequel le projet thérapeutique est négocié et le suivi planifié (74).

L'éducation thérapeutique joue également un rôle clé dans l'amélioration de l'adhésion post-greffe. Une approche éducative intégrée dès avant la sortie de l'hôpital, impliquant des professionnels formés dans les aspects médicaux, psychosociaux et comportementaux, peut donner aux patients une meilleure compréhension de leur traitement et favoriser une adhésion accrue, ainsi que de meilleurs résultats de greffe (74).

De même, parmi les stratégies visant à gérer et prévenir la non-adhésion, il y a la réduction du nombre et de la fréquence des prises des médicaments prescrits (76), dans ce sens un médicament à libération prolongée (LP) pourrait présenter un avantage considérable notamment le Tacrolimus qui existe dans le marché européen en forme LP (77) et qui se trouve être l'immunosuppresseur le plus prescrit chez notre population. Il serait donc intéressant de l'introduire dans le marché algérien en soumettant une proposition au nouveau comité d'experts cliniciens siégeant au niveau de l'agence nationale du produit pharmaceutique.

Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs

Sur les 61 patients traités avec du Tacrolimus, nous avons constaté que 25% -soit 15 patients- étaient dans l'intervalle thérapeutique selon les recommandations utilisés (52). Toutefois 40 patients -soit 65%- ont montré des niveaux de concentrations sanguines de Tacrolimus supérieures à ceux visés pour le traitement.

L'étude menée à l'Erasmus MC, un centre médical universitaire situé à Rotterdam, aux Pays-Bas a montré que sur les 59 patients inclus, 34 patients (58%) ont atteint une concentration de Tacrolimus dans la marge thérapeutique cible (7,5-12,5 ng/ml), 17 patients (29%) avaient une concentration inférieure à celle ciblée et 8 patients (14%) étaient en situation de surdosage (78). Une étude rétrospective réalisée sur 2 ans dans un hôpital universitaire en Corée du Sud a révélé que les niveaux de Tacrolimus entre 5 et 15 ng/ml étaient associés aux meilleurs résultats en termes de survie du greffon chez les receveurs de greffe de rein stable plus de 5 ans après. Des taux nettement inférieurs (<5 ng/ml) et supérieurs (>20ng/ml) de Tacrolimus ont été observés chez 7% et 3% (79).

Nos résultats sont différents par rapport à ceux trouvés dans les études suscitées, toutefois le protocole de STP n'était totalement comparable car la période post-greffe n'était pas prise en considération.

Lorsque le taux de Tacrolimus est supérieur aux cibles thérapeutiques chez un transplanté rénal, cela peut aggraver les effets indésirables augmentant ainsi le risque d'infections, de toxicité rénale, de troubles neurologiques. Une concentration insuffisante de Tacrolimus peut entraîner une sous-immunosuppression, augmentant ainsi le risque de rejet aigu du greffon rénal. Cela peut potentiellement conduire à la perte du greffon. Il est crucial de maintenir des concentrations thérapeutiques adéquates de Tacrolimus pour assurer une immunosuppression efficace. Pour maintenir des concentrations thérapeutiques adéquates de Tacrolimus et assurer une immunosuppression efficace sans risque de toxicité, le médecin traitant ajustait la posologie soit en diminuant ou en augmentant la dose de 0,5 mg, un contrôle du taux de Tacrolimus était effectué une semaine après.

Interventions médicamenteuses

Pour les 65 patients suivis durant la période de l'étude, 138 interventions ont été formulées. 90 (65%) concernaient des interactions médicamenteuses, 47 (34%) suggéraient un ajustement posologique et une seule permettait la gestion d'un effet indésirable.

Parmi les 90 interactions médicamenteuses documentées, 68% étaient en rapport avec les anticalcineurines principalement le Tacrolimus, 18% concernaient le MMF et 9% les agents cardiovasculaires.

L'étude de Wang et al. (80) réalisé sur des sujets greffés rénaux a émis 46 interventions pharmaceutiques dont 24% étaient liées aux anticalcineurines, 26% étaient en rapport avec les antimétabolites (MMF et Azathioprine) et 33% représentaient les agents cardiovasculaires.

Outre les interactions médicamenteuses, 14,5% des recommandations émises par cette étude concernaient l'ajustement posologique et 11% les effets indésirables. D'autres types d'interventions ont été rapportées, notamment des indications non traitées ou encore des prescriptions non justifiées, ce que nous n'avons pas pu effectuer en raison de plusieurs facteurs nous pouvons citer : l'absence d'une équipe médicale pluridisciplinaire, le temps limité dont nous disposions avec chaque patient ainsi que le manque d'informations disponibles.

Cette différence de pourcentage peut être attribuée au nombre restreint des interventions faites dans cette étude, ainsi que la divergence des schémas thérapeutiques.

Les interventions pharmaceutiques relatives aux interactions médicamenteuses dans notre étude ont été classées selon leur impact : 3 % ont été jugées d'impact vital, 36 % d'impact très significatif, et 47 % d'impact significatif. 12 % des interventions avaient un impact légèrement significatif, et seulement 2 % n'avaient aucun impact clinique.

En comparaison, l'étude de Wang et al. (80) a rapporté des résultats différents : 1,8 % de leurs interventions avaient un impact vital, 21,8 % un impact très significatif, 58,2 % un impact significatif, et 18,2 % un impact légèrement significatif. Ces différences mettent en lumière une variation notable dans l'évaluation de l'impact des interventions pharmaceutiques entre les deux études. Ainsi, notre étude montre une proportion plus élevée d'interventions avec un impact vital (3 % contre 1,8 %) mais une proportion plus faible d'interventions avec un impact significatif (47 % contre 58,2 %).

Une possible explication de ces différences pourrait être la variation des contextes cliniques spécifiques et des populations étudiées. Notre étude pourrait se concentrer sur une population de patients avec des conditions de santé différentes ou plus complexes, ce qui pourrait influencer la gravité perçue des interactions médicamenteuses. De plus, la formation et

l'expérience des professionnels de santé évaluant les interventions pourraient également contribuer à ces variations.

Une étude sur les interventions pharmaceutiques à l'hôpital réalisée au CHU de Sousse en Tunisie a recensé 255 IP avec un taux d'acceptation de 79,6% (62).

Ces résultats sont en accord avec notre taux d'acceptation qui était de 92,5%.

Limites de l'étude

Plusieurs limites que nous allons exposer dans cette dernière partie diminuent la portée de ce travail.

Tout d'abord, la taille réduite de notre échantillon et la courte durée de l'étude, combinées à l'hétérogénéité de nos patients, ont entraîné une puissance d'analyse insuffisante pour notre étude.

Ensuite, le caractère ambulatoire des patients, ainsi que les dossiers médicaux incomplets ont entravé la réalisation d'une conciliation médicamenteuse complète.

De plus, l'analphabétisme de certains patients a compliqué la collecte de données auprès des greffés, tout comme leur subjectivité concernant leurs traitements immunosuppresseurs, ce qui nous a contraints à utiliser le questionnaire le plus simple pour évaluer l'adhésion médicamenteuse.

L'absence d'hospitalisation des patients a également posé des difficultés pour soumettre les interventions pharmaceutiques aux prescripteurs avant leur sortie de l'hôpital.

Par ailleurs, l'indisponibilité de certains réactifs a nécessité l'arrêt du recrutement et a limité nos capacités de recherche.

Enfin, Cette étude constitue une première exploration dans le domaine du suivi pharmaceutique des patients greffés rénaux, fournissant ainsi une base pour des études futures visant à améliorer les pratiques de suivi et les résultats cliniques pour cette population particulière.

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude s'est focalisée sur l'importance du suivi pharmaceutique des patients après une greffe rénale. Au travers d'activités de pharmacie clinique telles que la conciliation médicamenteuse, le suivi thérapeutique pharmacologique, l'intervention pharmacologique et l'évaluation de l'adhésion thérapeutique, nous avons mis en évidence l'impact positif du suivi pharmaceutique sur l'optimisation des résultats de santé de ces patients fragiles.

La conciliation médicamenteuse a permis d'identifier et de résoudre les divergences entre les médicaments prescrits, administrés et documentés afin de prévenir les erreurs de médication, garantissant ainsi la sécurité et l'efficacité des traitements.

Le suivi thérapeutique pharmacologique a contribué à l'individualisation des posologies et à la prévention des effets secondaires médicamenteux, favorisant ainsi une meilleure tolérance des traitements.

L'intervention pharmacologique a permis d'identifier et de résoudre les problèmes liés à l'utilisation des médicaments, en prodiguant des conseils individualisés aux patients. L'évaluation de l'adhésion thérapeutique a permis de détecter les obstacles à l'observance et de mettre en place des stratégies pour l'améliorer, optimisant ainsi l'efficacité des traitements.

En combinant ces différentes activités de pharmacie clinique, nous avons pu proposer un suivi pharmaceutique individualisé et personnalisé aux patients en post-greffe rénale ; ce qui permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les risques de complications. L'intégration du suivi pharmaceutique dans la pratique courante des hôpitaux et des centres de transplantation rénale est une étape nécessaire pour garantir une prise en charge optimale de cette population fragilisée.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Manuel de Néphrologie 9^e édition [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article71>.
2. Chinar A. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale à la daïra de Batna, Algérie. *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. sept 2015 [cité 30 avr 2024];11(5):435. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725515003387>
3. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Présentation de l'insuffisance rénale - Troubles rénaux et des voies urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-renaux-et-des-voies-urinaires/insuffisance-renale/presentation-de-l'insuffisance-renale>
4. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Rev Francoph Lab* [Internet]. avr 2013 [cité 1 mai 2024];2013(451):59-73. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X13719968>
5. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. *L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement*. Lavoisier; 2011. 337 p.
6. Bourhanbour AD, Ouadghiri S, Bougar S, Atouf O, Brick C, Yakhlef I, et al. Transplantation rénale entre époux et immunisation anti-HLA en prégreffe: à propos de deux observations. *Pan Afr Med J* [Internet]. 12 oct 2021 [cité 28 avr 2024];40:92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607941/>
7. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Techniques d'hémodilution et d'hémodialyse - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-genito-urinaires/traitement-de-suppléance-renale/techniques-d-hemodilution-et-d-hemodialyse>
8. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Dialyse péritonéale - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-genito-urinaires/traitement-de-suppléance-renale/dialyse-peritoneale>
9. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Greffe rénale : assurer un accès équitable à la liste d'attente. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2576220/fr/greffe-renale-assurer-un-acces-equitable-a-la-liste-d-attente
10. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Prog En Urol* [Internet]. avr 2011 [cité 12 avr 2024];21(4):250-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708710003131>
11. Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit MO. Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. *Prog En Urol* [Internet]. 1 nov 2016 [cité 15 avr 2024];26(15):977-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708716304146>
12. De Seigneux S, Hadaya K. Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation. *Rev Med Suisse* [Internet]. 5 mars 2008 [cité 15 avr 2024];147(9):596-601. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-147/prise-en-charge-medicale-des-patients-greffes-renaux-au-dela-de-la-premiere-annee-post-transplantation>
13. Lexique de la *Pharmacie Clinique* 2021. *Pharm Hosp Clin*. 1 juin 2021;56(2):119-23.
14. *cahier-thematique-13-pharmacie-clinique.pdf* [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-13-pharmacie-clinique>
15. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la

dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.

16. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* mars 1990;47(3):533-43.

17. Chhabra PT, Rattinger GB, Dutcher SK, Hare ME, Parsons KL, Zuckerman IH. Medication reconciliation during the transition to and from long-term care settings: a systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2012 Jan-Feb;8(1):60-75. doi: 10.1016/j.sapharm.2010.12.002. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21511543.

18. [guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf](#) [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf)

01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf

19. Définition et objectifs [Répondre aux attendus sur la CONCILIATION des traitements médicamenteux] [Internet]. [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/conciliation/co/2_2-_Definition.html

20. Leguelinel-Blache G, Castelli C, Roux-Marson C, Bouvet S, Andrieu S, Cestac P, et al. Impact of collaborative pharmaceutical care on in-patients' medication safety: study protocol for a stepped wedge cluster randomized trial (MEDREV study). *Trials* [Internet]. 8 janv 2018 [cité 3 févr 2024];19:19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759250/>

21. Malifarge L. Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie.

22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante

23. [document.pdf](#) [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732536/document>

24. Remetter É, Gourieux B, Levêque D, Javier RM, Sordet C, Gottenberg JÉ, et al. Étude de l'impact d'un processus de conciliation thérapeutique dans un service de rhumatologie hospitalo-universitaire : rôle et intérêt d'un pharmacien clinicien dans une équipe soignante. *Rev Rhum* [Internet]. 1 déc 2015 [cité 3 févr 2024];82(6):402-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833015001696>

25. Cohen EA, McKimmy D, Cerilli A, Kulkarni S. A Pharmacist-Driven Intervention Designed to Improve Medication Accuracy in the Outpatient Kidney Transplant Setting. *Drug Healthc Patient Saf* [Internet]. nov 2020 [cité 31 janv 2024];Volume 12:229-35. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/a-pharmacist-driven-intervention-designed-to-improve-medication-accura-peer-reviewed-article-DHPS>

26. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical Pharmacy Services and Hospital Mortality Rates. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. mai 1999 [cité 11 févr 2024];19(5):556-64. Disponible sur: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.19.8.556.31531>

27. Fouquier B, Molière M, Boulin M, Devilliers H, Bielefeld P, Vadot L. Amélioration de la prise en charge médicamenteuse dans un service de médecine interne : impact de la conciliation médicamenteuse. *Rev Médecine Interne* [Internet]. déc 2018 [cité 4 févr 2024];39:A203. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866318309470>

28. Anderegg SV, Wilkinson ST, Couldry RJ, Grauer DW, Howser E. Effects of a hospitalwide pharmacy practice model change on readmission and return to emergency department rates. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 1 sept 2014 [cité 20 avr

2024];71(17):1469-79. Disponible sur:

<https://academic.oup.com/ajhp/article/71/17/1469/5110968>

29. Sebaaly J, Parsons LB, Pilch NA (Weimert), Bullington W, Hayes GL, Easterling H. Clinical and Financial Impact of Pharmacist Involvement in Discharge Medication Reconciliation at an Academic Medical Center: A Prospective Pilot Study. *Hosp Pharm* [Internet]. juin 2015 [cité 28 avr 2024];50(6):505-13. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568111/>

30. Frémaux P, Masquin H, Grivel C, Perrin S, Maupetit JC, D'acremont F, et al. Quel(s) impact(s) des activités de pharmacie clinique dans les établissements de santé français ? *Pharm Clin* [Internet]. 1 déc 2022 [cité 4 févr 2024];57(4):e60-1. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772953222005858>

31. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 3 févr 2024]. La conciliation médicamenteuse. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/la-conciliation-medicamenteuse>

32. Boissinot L, Bachalat N, Perrier-Cornet E, Leglise P, Huchon-Bécel D. Conciliation des traitements médicamenteux en gériatrie : Pertinence et faisabilité. *Pharmactuel* [Internet]. 2014 [cité 3 févr 2024];47(2). Disponible sur:

<https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/954>

33. Nordt M. Améliorer l'observance thérapeutique chez le patient chronique: une utopie? 34. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. 198 p.

35. Research C for DE and. Why You Need to Take Your Medications as Prescribed or Instructed. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 1 mars 2024]; Disponible sur:

<https://www.fda.gov/drugs/special-features/why-you-need-to-take-your-medications-prescribed-or-instructed>

36. Wolin K. What is medication adherence? And how can behavioral science help understand it? [Internet]. Acare HCP Global. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://acarepro.abbott.com/masterclasses/what-is-medical-adherencewhy-is-it-a-priority-how-can-behavioral-science-help-understand-it-defining-adherence-from-a-scientific-standpoint/>

37. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 10 juill 2013;7:675-82.

38. Investing in medication adherence improves health outcomes and health system efficiency: Adherence to medicines for diabetes, hypertension, and hyperlipidaemia [Internet]. 2018 juin [cité 2 mars 2024]. (OECD Health Working Papers; vol. 105). Report No.: 105.

Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/investing-in-medication-adherence-improves-health-outcomes-and-health-system-efficiency_8178962c-en

39. Duvert A, Gonnet L. Adhérence globale des patients: validation d'un score et étude de ses déterminants: étude prospective suite à une consultation aux urgences.

40. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The Psychometric Properties and Practicability of Self-Report Instruments to Identify Medication Nonadherence in Adult Transplant Patients: A Systematic Review. *Transplantation*. 27 juill 2010;90(2):205.

41. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juin 1999;18(6):549-62.

42. Matas AJ, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Hricik DE, Pirsch JD, et al. Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. *Clin*

Transplant. avr 2002;16(2):113-21.

43. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* oct 2005;59(1):13-20.
44. Villeneuve C. Déterminants et évolution de profils de qualité de vie et d'adhésion aux traitements: analyse dans une cohorte de patients transplantés rénaux. 2016;
45. Badrane N, Zalagh F, Ait Daoud N, Bencheikh R, el bouazzi O. Suivi thérapeutique pharmacologique Concepts, intérêt et modalités pratiques. 30 juill 2020;
46. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm* [Internet]. nov 2017 [cité 12 févr 2024];56(570):47-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370017303610>
47. Widmer N, Csajka C, Grouzmann E, Decosterd LA, Buclin T, Biollaz J, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) les principes. *Rev Med Suisse* [Internet]. 16 juill 2008 [cité 18 févr 2024];165(27):1644-8. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-165/suivi-therapeutique-des-medicaments-i-les-principes>
48. Monchaud C, Bonneau A, Lemaître F. Le suivi des patients greffés. *Actual Pharm* [Internet]. avr 2021 [cité 25 févr 2024];60(605):26-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370021000586>
49. Masson E. EM-Consulte. [cité 19 mai 2024]. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/674975/traitements-immunosuppresseurs-mecanismes-daction->
50. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* [Internet]. juin 2019 [cité 5 mars 2024];41(3):261. Disponible sur: https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2019/06000/therapeutic_drug_monitoring_of.2.aspx
51. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* juin 2019;41(3):261-307.
52. Google Docs [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Abdominal-Transplant-Immunosuppression-Management---Renal-Appendix-C-approved-6-17-2021. Disponible sur: https://docs.google.com/document/d/1uMt6nmJSVsPPoN_maK36rkPncchPFzYXrAPPwgUciLQ/edit?usp=drive_web&oid=117258255865882735281&usp=embed_facebook
53. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110420102368/anx_102368_fr.pdf
54. Cordier A. Les traitements immunosuppresseurs en post-transplantation rénale. 21 mai 2021 [cité 23 mai 2024];94. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03326101>
55. Drugs.com [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Cyclosporine Side Effects: Common, Severe, Long Term. Disponible sur: <https://www.drugs.com/sfx/cyclosporine-side-effects.html>
56. Budde K, Glander P, Krämer BK, Fischer W, Hoffmann U, Bauer S, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation.* 27 févr 2007;83(4):417-24.
57. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0362952.htm>
58. AZATHIOPRINE-V4-20200610.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2020/07/AZATHIOPRINE-V4-20200610.pdf>
59. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE EG 50 mg, comprimé

- pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824288&typedoc=R>
60. *Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
61. 1-s2.0-S2211104218302005-mmc1.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/1-s2.0-S2211104218302005-mmc1.pdf>
62. Toumi A, Belhabib G, Gloulou O, Khemili O, Bettayeb H, Chouchane N. Étude des interventions pharmaceutiques à l'hôpital. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 25 mai 2024];52(3):221-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104217301698>
63. tableau1-probleme.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.actip.sfpc.eu/docs/tableau1-probleme.pdf>
64. tableau2-intervention.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.actip.sfpc.eu/docs/tableau2-intervention.pdf>
65. Ameye T. Formulation des interventions pharmaceutiques à l'hôpital.
66. Farrell B, Kennie- Kaulbach N, Dolovich L. Demonstrating value, documenting care: Lessons learned about writing comprehensive patient medication assessments in the IMPACT project: PART II. *Can Pharm J*. 1 mars 2008;141.
67. Jean-Bart E, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Juste M, Bedouch P, et al. Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques. *Pharm Hosp Clin*. juin 2012;47(2):127-31.
68. Hatoum HT, Hutchinson RA, Elliott LR, Kendzierski DL. Physicians' review of significant interventions by clinical pharmacists in inpatient care. *Drug Intell Clin Pharm*. déc 1988;22(12):980-2.
69. Impact du pharmacien clinicien sur la iatrogénie médicamenteuse chez le patient greffé rénal. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 avr 2018;14(2):91-8.
70. Amina O, Meriem O. Mise en place d'une activité de conciliation médicamenteuse au sein du service de cardiologie /CHU de Tlemcen.
71. Chambord J. Mesure de l'adhérence thérapeutique et intérêt de l'entretien pharmaceutique chez le patient transplanté rénal [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2018 [cité 21 mai 2024]. p. NNT : 2018LORR2088. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297592>
72. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 févr 1995;59(3):340-7.
73. Chebli AI, Chelighem Z, Shalabi E, Zebbiche Y, Boubidi N, Baraa B, et al. [Factors associated with therapeutic non-adherence in renal transplant patients: a bicentric study in Algeria]. *Nephrol Ther*. 15 mai 2024;20(2):95-111.
74. Améliorer l'adhésion au traitement en transplantation rénale : un enjeu majeur. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juin 2014;10(3):145-50.
75. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 15 mars 2004;77(5):769-76.
76. Milicevic M, Grosch S, Weekers L, Krzesinski JM. l'observance thérapeutique en transplantation d'organe L'exemple de la greffe de rein. *Rev Med Liège*.
77. Cordier A. Les traitements immunosuppresseurs en post-transplantation rénale. 21 mai 2021;94.

78. Francke MI, Andrews LM, Le HL, van de Wetering J, Clahsen-van Groningen MC, van Gelder T, et al. Avoiding Tacrolimus Underexposure and Overexposure with a Dosing Algorithm for Renal Transplant Recipients: A Single Arm Prospective Intervention Trial. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2021;110(1):169-78.
79. Hwang YH, Kim H, Min K, Yang J. Tacrolimus trough levels in kidney transplant recipients. *BMC Nephrol* [Internet]. 7 déc 2021 [cité 20 mai 2024];22(1):405. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02622-5>
80. Wang HY, Chan ALF, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of Pharmaceutical Care Intervention by Clinical Pharmacists in Renal Transplant Clinics. *Transplant Proc.* sept 2008;40(7):2319-23.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de conciliation de la HAS.

Conciliation faite le			entre*					et**				Processus de conciliation :					
Bilan médicamenteux			Nom/dosage/forme				Ordonnance du				Processus de conciliation :						
Nom/dosage/forme	Posologie/voie			Statut	Nom/dosage/forme	Posologie/voie			Existence d'une divergence	Divergence Intentionnelle ou Erreur médicamenteuse	Décision médicale/ Erreur médicamenteuse	Commentaires	Processus de conciliation :				
	M	S	N			M	M	S					N	Proactif	Réactif		
													<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
														<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Sources d'information consultées				<input type="checkbox"/> Médecin traitant <input type="checkbox"/> Pharmacieur officine <input type="checkbox"/> Infirmier libéral <input type="checkbox"/> EHPAD				<input type="checkbox"/> Dossier Pharmaceutique <input type="checkbox"/> Ordonnances du patient <input type="checkbox"/> Lettre au médecin traitant <input type="checkbox"/> Lettre du médecin traitant				<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Famille <input type="checkbox"/> Médicaments apportés <input type="checkbox"/> Autres				Traitement antérieur ou Automédication antérieure : <input type="radio"/> DI <input type="radio"/> EM	
												Signature Pharmacien					

*Nom du conciliateur 1 - **Nom du conciliateur 2

Annexe 2 : Fiche d'intervention pharmaceutique de la SFPC.

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE			
Nom :		Prénom :	
Date de greffe :	Age :	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	ATCD : Date de réalisation de la fiche :
1 - PROBLEME (1 choix) : 1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication /Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="radio"/> Précaution d'emploi <input type="radio"/> Interaction modérée <input type="radio"/> Interaction majeure 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="radio"/> Indisponibilité <input type="radio"/> Inobservance <input type="radio"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="radio"/> Support ou prescripteur <input type="radio"/> Manque d'information, de clarté <input type="radio"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		2-PRESCRIPTEUR : Nom et prénom : 3- INTERVENTION (1 choix) 3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 3.6 <input type="checkbox"/> Changement de Médicament 3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer	
		4- DEVENIR DE L'INTERVENTION 4.1 <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur 4.2 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif 4.3 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif 4.4 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur 4.5 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur 4.6 <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) 4.7 <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient	

Contexte de l'intervention

Mémoire de fin d'étude.

Problème

Intervention

Annexe 3 :

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

L'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.

Un seul choix : Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.

*? Se poser la question : Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à **OU** il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.*

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux référentiels ou Contre indication	<ul style="list-style-type: none"> - Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique : Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - Non conformité du choix du médicament aux différents consensus : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide. - Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert. - Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication. - Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie infra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - La durée de traitement est anormalement raccourcie (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie supra-thérapeutique : . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - Un médicament est prescrit sans indication justifiée. - Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®).

1.6	Interaction	<p>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <p>- D'après le GTIAM de l'AFSSAPS : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée.</p> <p>- Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS. (préciser les références bibliographiques).</p>
1.7	Effet indésirable	<p>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</p>
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	<p>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente - La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée). <ul style="list-style-type: none"> - Mauvais choix de galénique. - Libellé incomplet (absence de dosage...) - Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. - Problème d'observance.
1.10	Monitoring à suivre	<p>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</p>

Élaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

Annexe 4 :

Tableau 2 : Interventions pharmaceutiques.

Un seul choix possible sur la fiche

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	Ajout (prescription nouvelle)	Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.
2.2	Arrêt	Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.
2.3	Substitution /échange	<p>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	Choix de la voie d'administration	<p>- Relais voie injectable /voie orale :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée. <p>- Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</p>
2.5	Suivi thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique... - Demande / arrêt du dosage d'un médicament. - Demande / arrêt prélèvement biologique.
2.6	Optimisation des modalités d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de prise : <ul style="list-style-type: none"> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). - Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage...) (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).

2.7	<p style="text-align: center;">Adaptation posologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient. - Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.
-----	--	--

Élaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

Fiche d'intervention médicamenteuse				
PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS		INTERVENTION	DEVENIR DE L'INTERVENTION	
Date de réalisation :	Types de problèmes		OUI	NON
Num	Médicaments "DCI"			Résultat
Questionnaire de MORISKY sur le respect du traitement				
QST 1	Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?			
QST 2	Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement ?			
QST 3	Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ?			
QST 4	Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement, arrêtez-vous parfois de le prendre ?			

Le barème est de 0 pour OUI et de 1 pour NON, les points pour chaque question sont additionnés pour obtenir un score compris entre 0 et 4.

Score = 4 Bonne adhésion
2 à 3 Adhésion moyenne
0 1 Faible adhésion

Annexe 6 : Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • clozapine* • ropirinole • méthadone* • théophylline* • caféine 	<ul style="list-style-type: none"> • fluvoxamine • énoxacine, ciprofloxacine 	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> • tabac
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel • répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> • gemfibrozil • clopidogrel • triméthoprime 	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> • antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluidione) 	<ul style="list-style-type: none"> • miconazole 	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne* • diazépam 	<ul style="list-style-type: none"> • voriconazole • ticlopidine 	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> • millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • tamoxifène • <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> • <i>flécainide, propafénone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxétine, paroxétine • divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) 	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDES (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, dihydroergotamine • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit) 	

* Ces médicaments font l'objet d'un suivi biologique (concentrations plasmatiques, INR pour les AVK).
 Pour les substrats en italique, les modifications pharmacocinétiques n'ont pas donné lieu à une traduction clinique avérée.

Introduction :

La transplantation rénale est une option thérapeutique majeure pour l'insuffisance rénale chronique terminale qui représente en Algérie 374 cas par million d'habitants. La transplantation améliore la qualité de vie et la survie, mais nécessite des immunosuppresseurs qui comportent des risques significatifs

Objectifs :

- Mettre en pratique un suivi pharmaceutique du sujet greffé rénal suivi au service de néphrologie CHU Tlemcen
- Évaluer le niveau d'adhésion des greffés rénaux au traitement d'entretien.
- Mettre en place un processus de conciliation médicamenteuse.
- Élaborer une intervention pharmaceutique auprès des patients transplantés rénaux.

Materiel et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée auprès de patients greffés rénaux suivis au sein du service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU de Tlemcen, sur une période allant du 30 octobre 2023 au 28 janvier 2024.

Résultats :

Sur 65 bilans médicamenteux optimisés effectués nous avons retrouvé 43% de discordances entre le dossier patient et l'interrogatoire, 50% de nos patients avaient une bonne adhésion au traitement immunosuppresseur, 48% avaient une adhésion moyenne. Nous avons émis 138 interventions pharmaceutiques dont 90 (65%) concernaient des interactions médicamenteuses, 47 (34%) représentaient les ajustements posologiques et seulement 1 concernait un effet indésirable.

Conclusion :

Le suivi pharmaceutique global des greffés rénaux est indispensable, rendant crucial son intégration au sein du milieu hospitalier.

Mots clés : Suivi pharmaceutique, conciliation médicamenteuse, adhésion thérapeutique, suivi thérapeutique pharmaceutique, intervention pharmaceutique, transplantation rénale.

Abstract :

Kidney transplantation is a major therapeutic option for end-stage chronic kidney failure, with 374 cases per million inhabitants in Algeria. This procedure enhances quality of life and survival rates but requires the use of immunosuppressants that carry significant risks.

Goals :

Implementation of pharmaceutical care for kidney transplant recipients at the nephrology department of Tlemcen university hospital.

Assess the level of adherence to maintain therapy among kidney transplant recipients.

Establish a medication reconciliation process.

Develop a pharmaceutical intervention for kidney transplant patients.

Material and methods :

This is a transversal descriptive study conducted on kidney transplant patients followed in the Nephrology-Hemodialysis department at Tlemcen University Hospital, over the period from October 30, 2023, to January 28, 2024.

Results :

Among the 65 patients interviewed, we found 43% discrepancies between the patient file and the interview, 50% of our patients had good adherence to immunosuppressive therapy, and 48% had moderate adherence. We issued 138 pharmaceutical interventions, of which 90 (65%) concerned drug interactions, 47 (34%) represented dosage adjustments, and only 1 concerned an adverse effect.

Conclusion :

The global pharmaceutical care of kidney transplants is essential, making its integration into the hospital environment crucial.

Key words : Pharmaceutical care, medication reconciliation, therapeutic adherence, therapeutic drug monitoring, pharmaceutical intervention, kidney transplantation.

المخلص:

تعد عملية زرع الكلى خيارًا علاجيًا رئيسيًا للفشل الكلوي المزمن في المرحلة النهائية حيث تحصى الجزائر 374 حالة في مليون نسمة. إنها تحسن نوعية الحياة ولكنها تتطلب مثبطات مناعية تحمل مخاطر كبيرة.

الأهداف:

تطبيق متابعة صيدلانية للمرضى الذين تم زراعتهم كلويًا في قسم أمراض الكلى بمستشفى تلمسان الجامعي. تقييم مستوى الالتزام بالعلاج الوقائي لمرضى الكلى المزروعة. إنشاء عملية للتوفيق بين الأدوية. وضع خطة تدخل صيدلي للمرضى الذين تمت زراعتهم كلويًا.

المنهج والوسائل:

هذه دراسة وصفية مستعرضة أجريت على مرضى الكلى المزروعة المتابعين في قسم أمراض الكلى بمستشفى جامعة تلمسان، خلال الفترة من 30 أكتوبر 2023 إلى 28 يناير 2024.

النتائج:

من بين 65 مريضًا تمت مقابلتهم، وجدنا تناقضات بنسبة 43% بين ملف المريض والمقابلة. 50% من مرضانا لديهم التزام جيد بالعلاج المثبط للمناعة و 48% لديهم التزام معتدل. أصدرنا 138 تدخلات صيدلانية، منها 90 (65%) تعلقت بتفاعلات دوائية، 47 (34%) تمثل تعديلات في الجرعات، 1 فقط تتعلق بتأثير سلبي.

خاتمة:

المتابعة الصيدلانية الشاملة لمرضى الكلى المزروعة ضرورية، مما يجعل دمجها في بيئة المستشفى أمرًا بالغ الأهمية.

الكلمات الرئيسية:

المتابعة الصيدلانية الشاملة، تسوية الأدوية، الإلتزام بالعلاج، المتابعة العلاجية الصيدلانية، التدخل الصيدلي، زراعة الكلى.