

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2067

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

GALLISSOT ROMAIN

Né le 26 août 1992, à Dijon (21)

**INTEGRATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER AU SEIN DU PARCOURS
DE SOIN DU PATIENT TRANSPLANTE PULMONAIRE AU CHU DE
TOULOUSE**

Le 15 octobre 2021 à Toulouse

Directrice de thèse et membre du jury : Docteur Isabelle RÉCOCHÉ-LISSORGUES

JURY

Président :	Professeur Philippe CESTAC
1er assesseur :	Docteur Jérémie JOST
2ème assesseur :	Docteur Aurélie LE BORGNE-KRAMS
3ème assesseur :	Mme Blandine ROQUES-VILQUIN
4ème assesseur :	Docteur Isabelle RÉCOCHÉ-LISSORGUES



LISTE DES ENSEIGNANTS

PERSONNEL ENSEIGNANT **de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier** **au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S.	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Philippe CESTAC,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie très sincèrement. Un grand merci également pour votre aide dans ma recherche de poste. Comme vous me l'avez si souvent répété ces dernières semaines, une autoroute se présente à moi, et c'est grâce à vous. Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jérémie JOST,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je suis très honoré de faire juger mon travail à un pharmacien du CHU de Limoges qui représente pour moi le début de mon internat. Trouvez ici le témoignage de ma plus profonde estime.

A Madame le Docteur Aurélie LE BORGNE-KRAMS,

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos précieux conseils et pour l'intérêt que vous portez à ce travail et à notre profession. Soyez assurée d'un grand respect et d'une sincère gratitude de ma part.

A Madame Blandine ROQUES-VILQUIN,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury, pour la première fois. Veuillez trouver ici le témoignage d'un très profond respect de ma part.

A ma directrice de thèse,

A Madame le Docteur **Isabelle RÉCOCHÉ-LISSORGUES**, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer et de m'accompagner tout au long de ce travail. Un grand merci pour ta confiance, ta disponibilité et ton soutien. Tes nombreuses relectures et tes précieux conseils m'ont été d'une grande aide. Je te remercie également pour la transmission de tes connaissances tout au long de ce travail et pendant les 6 mois stage avec toi. Ce fût un plaisir pour moi d'apprendre à tes côtés. Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à ton égard.

A toutes les personnes qui ont participé à ce travail,

A Monsieur le Docteur **Laurent BIELER**, je vous remercie pour m'avoir fourni les données nécessaires à la réalisation de ce travail. Je tiens également à vous remercier pour le temps que vous nous avez accordé afin de nous réexpliquer le principe de facturation des séjours hospitaliers.

A mon ami, le Docteur **Rémy CHAMBAULT**, un grand merci pour ta précieuse aide dans la rédaction de cette thèse et pour la réalisation des entretiens pharmaceutique. Merci pour tes précieux conseils et ta motivation.

A **Cyrielle**, merci à toi d'avoir pris la suite de mon travail lors de ton passage au pôle CVR et pour l'analyse des résultats.

To my friends **Alexis & MK**, you know my level of English... So, thank you both for taking your time to help me translate this summary.

A ma femme, **Morgane**, je tiens tout particulièrement à te remercier pour toutes ces relectures de jour comme de nuit, jusqu'au dernier instant ! Un grand merci pour ton implication dans la recherche de la moindre faute d'orthographe.

A toutes les personnes avec qui j'ai travaillé pendant ces quatre années,

Je tiens à remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu travailler de Limoges à Toulouse, tout au long de cet internat. Merci aux équipes des **dispositifs médicaux** et du **CRPV** du CHU de Limoges, les équipes des pôles **CVR** et **I3LM**, de l'**UMFA**, des **essais cliniques et rétrocessions** et de la **gestion médicaments** du CHU de Toulouse, et l'équipe de l'**UPCO** à l'Oncopôle pour tout ce que vous m'avez appris durant mon passage dans vos services respectifs.

Un grand merci à **Elina** pour sa présence, son écoute, sa compréhension et ses conseils dans une période un peu compliquée.

J'aimerais également remercier l'**EP I3LM**, pour avoir supporté mes moments de stress et de paniques durant ces derniers mois. Merci à **Julien, Marie-Claire, Alix** et **Lise**, pour vos précieux conseils et votre soutien.

Merci également à **Liliana** pour tes précieux conseils et ces moments de rigolade. Je ne suis pas prêt d'oublier ce stage aux rétrocessions avec toi. Merci pour tes cours de Serbe et j'espère que tu finiras par trouver la Fiat Panda de tes rêves. Merci également pour toutes ces pâtisseries et les légumes du jardin. J'espère rester pendant longtemps l'interne détenant le plus grand nombre de rétrocessions en une journée. *Хвала кувару !*

A mes amis,

Aux Dijonnais de longue date, **Elie & Marine, Alexis & MK, Antoine & Gisèle, Théo & Aurélie, Laurent, Clément & Clara, Romain & Charline, Max**, merci à vous tous pour votre soutien durant toutes ces années d'études. Merci pour tous ces moments partagés tous ensemble et ces nombreuses soirées. Les années passent mais les amis restent, même à des centaines de kilomètres !

Aux pharmaciens Dijonnais, **Elie** (mon binôme de toujours) & **Marine, Rayane** (ton rire à la Omar Sy me manque terriblement), **Mehdi, Lucie, Laurette, Georgio, Camille & Jess, Léo & Cécile, Damien & Mélanie**, merci pour ces belles années à la fac avec vous. J'espère que j'aurais l'occasion de tous vous revoir très vite.

A mes deux compères durant ces quatre années, **Lulu et Sylvain**. Et dire que le 1^e jour on s'est retrouvé tous les trois, seuls sur des bancs côte à côte, sans savoir qu'on allait passer tout le reste de l'internat ensemble ! Merci pour votre soutien, votre présence, pour tous ces moments partagés ensemble (des souvenirs un peu flous parfois, mais Lulu sait nous rafraichir la mémoire) et les nombreuses nocturnes ces dernières semaines !! Je retiens aussi que même dans les moments compliqués on a su se serrer les coudes. Parce que sans vous, ces quatre années auraient été différentes. Pour tout ça, merci les amis !!

A toutes mes rencontres durant cette première année à Limoges. A **Mathilde**, pour tous ces moments passés avec toi, ces fêtes de la Madeleine mémorables et pour ta gentillesse. J'espère avoir l'occasion de te prouver que le vin de Bourgogne est meilleur que celui de Bordeaux. A **Rémi A.** pour tous ces fous rires, ces 6 mois aux DM, pour nous avoir aussi bien intégré dans cette ville que tu aimes temps et merci d'avoir accepté de quitter tes terres l'instant d'un week-end pour me soutenir. A **Anissa**, pour ces 6 mois de stage avec toi durant lesquels on aura beaucoup appris (pas que professionnellement...), grâce à toi je vais me mettre à comptabiliser mes hassanettes. A **Audrey**, parce que tu resteras ma première co-

interne, ce fût compliqué mais finalement on s'en est plutôt bien sorti. A **Anne & Rémi L**, pour tous les moments qu'on a partagés.

A toutes mes rencontres Toulousaines, A **Rémy**, merci pour ton implication dans ce travail, pour ces 6 mois ensemble à l'UMFA et pour toutes les soirées que tu as (tenté) organisé. J'espère que j'aurais l'occasion de partager un autre Madison avec toi. A **Popo**, pour ces 5 mois de gestion avec toi (Problème ? Solution !), ces 6 derniers mois à gérer le pool de garde mais surtout pour nos nombreuses balades à vélo qui se terminaient parfois par une partie de cache-cache. A **Marie**, ma dernière co-interne, on est passé par toutes les émotions pendant ces 6 derniers mois ; merci pour le soutien quand tu me voyais au fond du gouffre. Je suis nostalgique de ne plus pouvoir entendre ta fameuse phrase « ce soir je sors mais je rentre tôt ». A **Caly**, merci pour le soutien, notamment ces dernières semaines quand tu venais passer ton samedi après-midi avec nous, alors que tu revenais tout juste de Punta Cana. Je te souhaite plein de bonheur avec Alex (j'espère que tu finiras par nous le présenter...). A notre **Pinpin** national, pour ces invitations à regarder les matchs du Stade chez toi avec des 3^e mi-temps à rallonges. A **Mamazire, Popo R, Sélim et Côme**, merci pour ces 6 derniers mois, et maintenant place aux jeunes ! A **Sam, Souf, Justine Z, Rémi G, Cyrielle et Jamal**, pour les moments partagés avec vous tous, Merci !

A tous les internes que j'ai croisé et à ceux que j'aurais pu oublier dans ces remerciements.

A ma belle-famille,

A toute ma **belle-famille** depuis maintenant plus de 7 ans, merci pour votre soutien.

A ma belle-sœur **Alex**, mon beau-frère **Davy**, mon neveu **Luka** et ma nièce **Élise**, merci à tous les quatres pour m'avoir toujours soutenu, pour ces agréables moments passés avec vous et pour tous ces appels visio qui redonnent le sourire. Et oui jusque-là Tonton allait toujours à l'école, mais maintenant s'est fini !

A mes **beaux-parents**, pour votre gentillesse, votre soutien et vos visites régulières grâce à vos nombreux jours de congés (mérités !). Je suis très reconnaissant de tout ce que vous faites pour nous. Merci à vous d'être présent pour ce jour aussi important pour moi.

A ma famille,

A tous mes **oncles, tantes, cousins, cousines** merci pour votre soutien pendant ces longues années d'études. La distance fait qu'on se voit peut-être moins, mais ces grands repas de famille font toujours autant plaisir.

A mes **grands-parents**, pour vos encouragements et votre soutien toute au long de ces études. Ces moments partagés avec vous dans la joie et la bonne humeur, autour d'un bon repas mais surtout d'une bonne tarte aux pommes, sont une vraie bouffée d'oxygène.

A **Greg**, mon frangin. Je tiens tout particulièrement à te remercier pour ton soutien, durant toutes ces années. Tes nombreuses visites depuis notre départ de Dijon, me permettent de me vider la tête (et ça ce n'est rien de la dire !). Sache que notre porte te sera toujours grande ouverte et que je suis fier de ce que tu es devenu. Alors même si tu es un fan inconditionnel des Girondins de Bordeaux, sache que je t'aime fréro !

A mes **parents**, sans qui tout ça n'aurait pas été possible. Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de ces études, si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous ! Votre soutien sans faille, votre implication dans mes études et votre persévérance quand j'étais plus jeune pour que je me mette au travail (même encore maintenant...) m'ont été d'une grande aide. Merci également pour vos visites sur Limoges et sur Toulouse. Comme dirait Papa, le « rectorat » s'est fini ! Un grand merci à tous les deux, je vous aime !

A ma femme, **Morgane**. Je pense que je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as accepté de faire tellement de sacrifices pour me suivre et me permettre d'en arriver là, je t'en suis éternellement reconnaissant. Actuellement, je sais que tu es tout autant soulagée que moi de savoir que tout ça est enfin terminé. Comme depuis le début, mais encore plus ces dernières semaines, tu as su être à mon écoute et à mes petits soins pour me mettre dans les meilleures conditions. Tu as su faire avec mon caractère, et ce n'était pas une mince affaire... Merci pour ton soutien à chaque instant et ton implication dans ce travail. On va maintenant pouvoir se consacrer pleinement dans nos projets.
Je t'aime !

*A mamie Marie et pépère François, à qui je dédie cette thèse.
J'espère que vous êtes fiers de nous.*

**Intégration du pharmacien hospitalier au sein du parcours de
soin du patient transplanté pulmonaire au CHU de Toulouse**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES ANNEXES.....	14
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE ET LE ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTES.....	17
1. LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE : EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE...	17
1.1. <i>Épidémiologie</i>	17
1.2. <i>Prise en charge médicamenteuse du patient transplanté pulmonaire</i>	21
2. ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTES.....	30
2.1. <i>Impact et activités du pharmacien clinicien en transplantation</i>	31
2.2. <i>Place du pharmacien clinicien au CHU de Toulouse dans la prise en charge des patients greffés pulmonaires</i>	35
2.3. <i>Nouvelles instructions relatives au financement des forfaits des groupes homogènes de séjours (GHS) (64)</i>	36
PARTIE 2 : INTEGRATION DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTES PULMONAIRES AU CHU DE TOULOUSE	39
1. OBJECTIFS :	39
1.1. <i>Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires</i> .	39
1.2. <i>Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, à différents temps d'hospitalisation</i>	39
2. MATERIELS ET METHODES :	40
2.1. <i>Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires</i> .	40
2.1.1. Première partie : États des lieux des connaissances du patient	41
2.1.2. Deuxième partie : États des lieux de l'observance du patient	41
2.1.3. Troisième partie : États des lieux des besoins du patient	42
2.2. <i>Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, à différents temps d'hospitalisation</i>	42
3. RESULTATS	44
3.1. <i>Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires</i> .	44
3.1.1. Caractéristiques de la population	44
3.1.2. États des lieux des connaissances	46
3.1.3. États des lieux de l'observance	50
3.1.4. États des lieux des attentes des patients	50
3.1.5. Présentation des résultats et mise en place du circuit	52
3.2. <i>Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires</i>	53

3.3. <i>Analyse des séjours d’HDJ et des consultations</i>	57
4. DISCUSSION	59
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	69
BIBLIOGRAPHIE	70
ANNEXES	76
SERMENT DE GALIEN	100

INDEX DES ABREVIATIONS

AMM	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
APM	<i>Agence de Presse Médicale</i>
ATU	<i>Autorisation temporaire d'utilisation</i>
AZA	<i>Aziathioprine</i>
BPCO	<i>Bronchopneumopathie Chronique Obstructive</i>
CAQES	<i>Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc</i>
CHU	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
CMV	<i>Cytomégalo</i>
CRCM	<i>Centre de ressource et de compétence pour la mucoviscidose</i>
CYP	<i>Cytochrome P</i>
DDAC	<i>Donneur décédé suite à un arrêt circulatoire</i>
DIM	<i>Département de l'information médicale</i>
EBV	<i>Ebstein-Barr Virus</i>
ETP	<i>Éducation Thérapeutique du Patient</i>
GHM	<i>Groupe homogène de malade</i>
GHS	<i>Groupe Homogène de Séjour</i>
GREPH	<i>Greffes et parcours Pharmacien</i>
HDJ	<i>Hôpital de jour</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSV	<i>Herpès simplex Virus</i>
HTA	<i>Hypertension Artérielle</i>
HTAP	<i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>
IL-2	<i>Interleukine-2</i>
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
M III	<i>Maastricht 3 (classification)</i>
MMF	<i>Mycophénolate Mofétil</i>
MPA/AMP	<i>Acide Mycophénolique</i>
mTor	<i>Mammalian Target of rapamycin</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ORL	<i>Oto-Rhino-Laryngologie</i>
PCE	<i>Photo-chimiothérapie extra-corporelle</i>
Pmh	<i>Par million d'habitants</i>
PMSI	<i>Programme de médicalisation des systèmes d'information</i>
RCP	<i>Résumé des caractéristiques du produit</i>
RGO	<i>Reflux Gastro-Oesophagien</i>
RH	<i>Réserve hospitalière</i>
SFPC	<i>Société Française de Pharmacie Clinique</i>
SSC	<i>Surface sous la courbe</i>
TP	<i>Transplanté(s) Pulmonaire(s)</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de greffe	20
Figure 2 - Courbe de survie du receveur après une greffe pulmonaire selon l'indication.....	21
Figure 3 - Principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation pulmonaire, en association avec des corticoïdes un an après la greffe	23
Figure 4 - Arbre décisionnel pour la facturation des séjours sans nuitée.....	38
Figure 5 - Schéma de l'étude	43
Figure 6 - Répartition des indications à la greffe pulmonaire.....	45
Figure 7 - Répartition des associations d'immunosuppresseurs retrouvées sur les ordonnances	45
Figure 8 - Effectif des patients en fonction du pourcentage d'immunosuppresseurs reconnus	46
Figure 9 - Pourcentage d'immunosuppresseurs reconnus en fonction du temps (en mois) écoulé depuis la greffe.....	46
Figure 10 - Quelles sont les sources d'informations des patients concernant leur traitement ?	48
Figure 11 - Aliments cités par les patients interrogés comme pouvant interagir avec leur traitement.....	48
Figure 12 - Répartition des réponses à la question « Existe-t-il des précautions particulières à prendre en cas de fortes chaleurs ? ».....	49
Figure 13 - Médicaments concernés par des oublis de prise, cités par les patients.....	50
Figure 14 – Interlocuteurs privilégiés des patients concernant leurs traitements.....	51
Figure 15 – Situations dans lesquelles les patients ne se sentent pas à l'aise	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Évolution du devenir des candidats en greffe pulmonaire	18
Tableau 2 - Évolution entre 2018 et 2019 du nombre de nouveaux inscrits en attente de greffe selon l'indication.....	18
Tableau 3 - Effets indésirables fréquents des immunosuppresseurs	25
Tableau 4 - Médicaments immunosuppresseurs non reconnus par les patients interrogés.....	47
Tableau 5 – Tarifs de l'année 2020 des GHM "greffe pulmonaire " en fonction du GHS	58

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Indications de super-urgence par pathologie et critères spécifiques	76
Annexe 2 - Survie du receveur pulmonaire selon la priorité (2007-juin 2018)	76
Annexe 3 - Complexité de la prise en charge globale des patients TP (10).....	77
Annexe 4 - Définitions des différents niveaux d'analyse pharmaceutique selon la SFPC	78
Annexe 5 - Questionnaire d'état des lieux des patients transplantés pulmonaires	79
Annexe 6 - Trame entretien patient en hospitalisation.....	84
Annexe 7 - Exemples d'images utilisées au cours des entretiens	87
Annexe 8 - Questionnaire de satisfaction à destination des patients rencontrés en hospitalisation.....	89
Annexe 9 - Trame « Avis pharmaceutique » disponible dans le DPI	91
Annexe 10 - Questionnaire de satisfaction à destination des pharmacies d'officine	92
Annexe 11 - Fiche réflexe interactions pour les professionnels de santé.....	93
Annexe 12 - Trame entretien patient en HDJ ou consultation	94
Annexe 13 - Questionnaire de satisfaction à destination des patients rencontrés en HDJ ou consultation	97
Annexe 14 - Trame « Avis pharmaceutique spécialisé » rédigé après l'entretien en HDJ ou consultation	99

INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire est un espoir pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire terminale. Elle permet d'augmenter la durée de vie, offre aux patients une meilleure qualité de vie et une plus grande autonomie. Elle est indiquée lorsque la prise en charge thérapeutique n'existe pas ou qu'elle a atteint ses limites. Selon les recommandations internationales, la greffe est indiquée chez les patients de moins de 65 ans dont l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ou lorsque la dyspnée a atteint un stade IV selon l'échelle New York Heart Association (NYHA) (1)(2).

Dans la prise en charge des patients greffés d'organe, le pharmacien clinicien est un intervenant pivot. Sa vision transversale de l'ordonnance lui permet d'optimiser la prise en charge aussi bien sur le versant « aigu » de la pathologie, que sur le versant « chronique » en intervenant sur la prise en charge des complications multi-organes qui peuvent en découdre (3).

Au sein de notre établissement, l'activité de greffe pulmonaire est assurée de manière autonome depuis 2009 au rythme d'une quinzaine de greffes par an, chiffre qui tend à augmenter dans les années à venir. A ce jour, il n'existe pas au CHU de Toulouse de programme d'éducation thérapeutique. Environ 150 patients sont suivis et pris en charge de façon pluridisciplinaire entre autres par l'équipe médicale, les infirmières coordinatrices, kinésithérapeutes, psychologues et diététiciennes. Actuellement, le pharmacien clinicien peut intervenir à la demande de l'équipe médicale en amont de la transplantation sur le protocole d'induction et de manière systématique lors des hospitalisations des transplantés pulmonaires (TP) en réalisant une analyse pharmaceutique de niveau 3 selon les critères de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (4). De plus, l'équipe pharmaceutique intervient régulièrement pour répondre à des questions concernant d'éventuelles interactions médicamenteuses avec le traitement ambulatoire, pour des patients non hospitalisés. Cependant, à ce jour, il n'intervient pas directement dans la démarche éducative du patient TP.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail était dans un premier temps de décrire l'observance, les connaissances et les attentes des patients TP concernant leur traitement en l'absence d'intervention du pharmacien clinicien dans l'éducation médicamenteuse. Puis dans un second temps, l'objectif était d'intégrer le pharmacien hospitalier, à différents temps

du parcours hospitalier des patients TP, en formalisant les entretiens pharmaceutiques, ainsi que les outils nécessaires à cette nouvelle activité et en renforçant le lien ville/hôpital.

Partie 1 : La transplantation pulmonaire et le rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients transplantés

1. La transplantation pulmonaire : épidémiologie et prise en charge médicamenteuse

La première greffe pulmonaire a été réalisée chez l'homme en 1963 aux États-Unis, cependant les premiers résultats n'étaient pas concluants initialement avec des décès précoces en post-opératoire, liés à des rejets, des infections ou des problèmes de cicatrisation. Il faut attendre le début des années 1980 pour voir les premiers résultats encourageants, notamment grâce à l'arrivée de la Ciclosporine A sur le marché du médicament (5).

Cette technique est, à ce jour, reconnue comme le seul traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale (6).

1.1. Épidémiologie

1.1.1. États des lieux de l'activité de transplantation pulmonaire en France (7)

Selon l'agence de la biomédecine, en comparaison à l'année 2018, le nombre de greffes pulmonaires a augmenté de 3% en 2019 (384 vs 373), avec une augmentation du nombre d'inscription sur la liste d'attente de 10% : 462 patients inscrits en 2019 contre 419 en 2018.

Au tout début de l'année 2020, on estime que 2 576 patients étaient porteurs d'un greffon pulmonaire fonctionnel, alors que 168 candidats figuraient toujours sur la liste d'attente active et 13 patients sur la liste d'attente inactive (= situation de contre-indication temporaire à la greffe). En comparaison à l'année 2019, le nombre de patients en attente de greffe a augmenté de 30% en 2020 (*Tableau 1*).

En 2019, l'âge moyen des nouveaux candidats à une greffe pulmonaire était de 49,1 ans (+/- 14,5 ans) ; 42% de ces patients étaient âgés de plus de 55 ans et le sexe ratio était d'environ de 5 hommes pour 4 femmes (260 hommes pour 202 femmes). Les caractéristiques démographiques des patients greffés durant cette même période étaient quasiment identiques par rapport à 2018 : la moyenne d'âge des patients greffés était de 48,8 ans (+/- 14,8 ans), 216 hommes greffés pour 168 femmes.

Tableau 1- Évolution du devenir des candidats en greffe pulmonaire

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liste d'attente							
Candidats en liste d'attente active au 1er janvier*	154	144	151	95	112	119	168
Candidats en liste d'attente inactive au 1er janvier**	13	12	9	15	14	20	13
Nouveaux inscrits dans l'année	362	382	360	424	419	462	
Décédés dans l'année	29	15	12	16	14	14	
Sortis de la liste d'attente	17	18	27	14	19	22	
- dont sortis de la liste d'attente pour aggravation	11	11	14	2	10	12	
Greffes	327	345	371	378	373	384	
dont greffes avec DDAC MIII	0	0	3	9	10	24	
Greffes (pmh)	4,9	5,2	5,6	5,6	5,5	5,7	

En 2019, la répartition des indications était stable par rapport à l'année 2018 : la Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)-emphysème représentait 36% des nouveaux patients inscrits sur la liste d'attente, la fibrose pulmonaire 25% et la mucoviscidose 21% (Tableau 2).

Tableau 2 - Évolution entre 2018 et 2019 du nombre de nouveaux inscrits en attente de greffe selon l'indication

Indication	2018		2019	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Autre ou indéterminée	42	10	45	10
Déficit en alpha anti-trypsine	3	1	3	1
Emphysème-BPCO	151	36	168	36
Fibrose pulmonaire	104	25	114	25
Hypertension artérielle	27	6	31	7
Mucoviscidose	75	18	95	21
Retransplantation – Échec de greffe	17	4	6	1
Total	419	100	462	100

En France, 11 centres ont l'autorisation de greffe pulmonaire : Bordeaux, Marie-Lannelongue, Lyon, Marseille Hôpital Nord (adultes uniquement), Marseille Timone (enfants uniquement), Nantes, Paris Bichat (adultes uniquement), Paris Necker (enfants uniquement), Strasbourg (adultes uniquement), Suresnes Foch (adultes uniquement) et Toulouse (adultes uniquement) (8).

En 2019, les centres de Marseille et de Foch ont connu la plus forte augmentation d'activité (+ 23,5% et + 28,1%) ; le centre de Foch réalisant à lui seul plus de 20% des greffes pulmonaires nationales.

A noter, que sur l'année 2019, le centre de Toulouse a vu son activité diminuer de 18,2%. Au total, 18 greffes pulmonaires ont été réalisées en 2019 sur Toulouse : 3 greffes mono-pulmonaires et 15 greffes bi-pulmonaires.

1.1.2. Évolution des résultats de l'activité de greffe pulmonaire

Évolution des taux de survie :

Selon l'agence de la biomédecine, entre 2004 et 2018 les survies du receveur à 1 an étaient de 71,5% pour les patients greffés mono-pulmonaire et de 81% pour les patients greffés bi-pulmonaires. A 5 ans, les survies étaient de 48% après une greffe mono-pulmonaire contre 62% après une greffe bi-pulmonaire.

Comme le montre la *figure 1*, le taux de survie à 1 an des patients greffés pulmonaires ne cesse d'augmenter depuis les années 1990. Depuis 2004, ce taux a dépassé la barre de 70%, mais à tendance à se stabiliser autour de 80% : sur la période 2017-2018 le taux de survie à 1 an était de 82% contre 78% sur la période 2005-2007.

En 2007, l'agence de la biomédecine a approuvé de nouvelles règles relatives à l'attribution et la répartition des greffons. Ce nouveau système permet à des patients initialement inscrits sur la liste d'attente, de bénéficier d'une greffe en super-urgence si leur état clinique s'est dégradé et qu'ils présentent un risque vital à court terme tout en répondant aux critères d'inclusions définis en *Annexe 1*. Elles concernent les patients les plus gravement atteints présentant une hypertension pulmonaire, une fibrose pulmonaire ou une mucoviscidose. L'inscription d'un patient sur la liste en super-urgence se fait après avis auprès d'un expert désigné par l'agence de Biomédecine. Un patient est inscrit sur cette liste pour une durée de 8 jours, et cette durée peut être renouvelée une seule fois. En revanche, toute défaillance aigue d'un autre organe ou multiviscérale ou la présence d'une infection systémique sont des critères de contre-indication à une greffe en super-urgence (6).

Depuis l'entrée en vigueur de ce nouveau système de priorisation des greffons et juin 2018, il a été observé un taux de survie à 1 an significativement plus important chez les patients greffés sans priorité (81%), en comparaison aux patients greffés en super-urgence (71%). Entre 2007 et juin 2018, la médiane de survie chez les patients transplantés en super-urgence

était de 80,2 mois, alors qu'elle n'était pas observable chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une greffe en urgence. Sur cette période, ce sont au total 566 patients qui ont été greffés en super-urgence, contre 2680 sans priorité (*Annexe 2*).

Roux et al ont montré que depuis la date d'entrée en vigueur des greffes pulmonaires en super-urgences, la mortalité des patients en attente de transplantation a significativement baissé, puisqu'elle est passée de 19% à 2% (9).

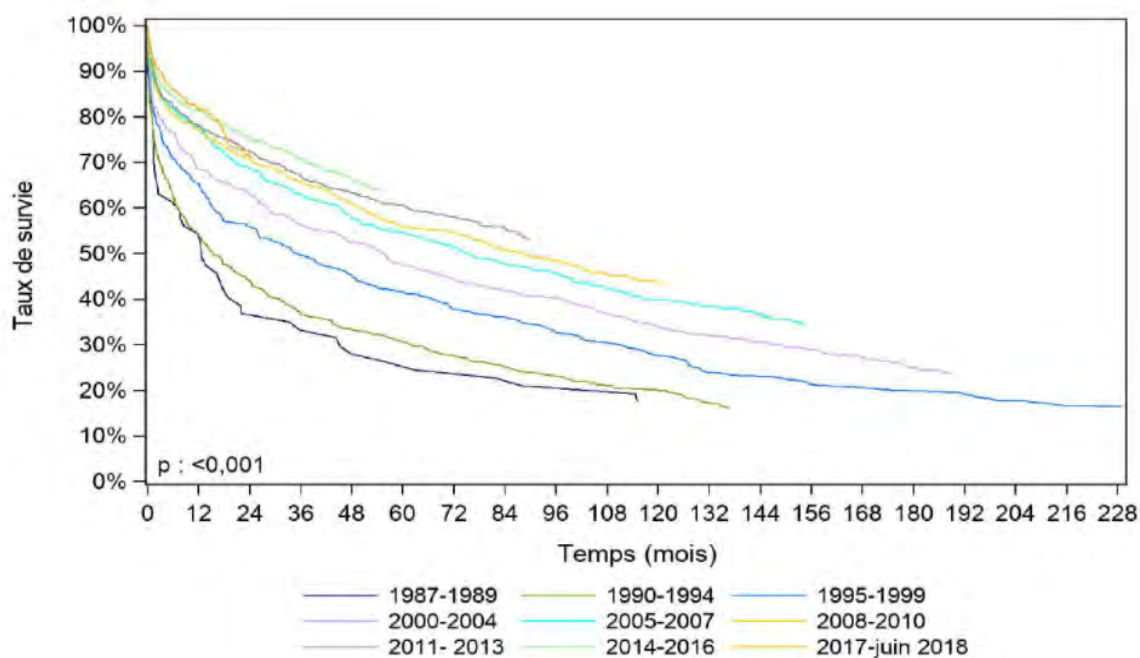


Figure 1 - Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de greffe

Les résultats de la greffe en fonction des indications, montrent que les patients greffés pulmonaires dans un contexte de mucoviscidose ont une survie significativement plus importante que ceux transplantés pour BPCO ou fibrose pulmonaire : les taux de survie à 1 an sont respectivement de 87%, 81% et 68% (*Figure 2*).

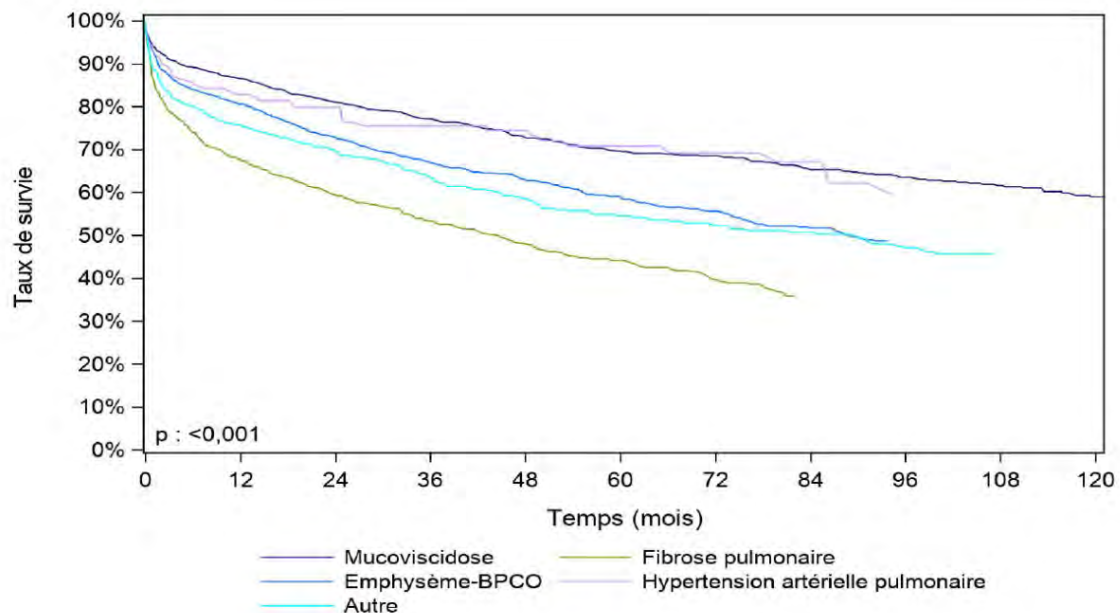


Figure 2 - Courbe de survie du receveur après une greffe pulmonaire selon l'indication

Transplantation pulmonaire et mortalité post-greffe :

Le taux de mortalité est plus élevé lors de la première année post-transplantation. Ce taux peut être modifié par le type de transplantation (mono ou bi-pulmonaire), l'âge du receveur, un temps élevé d'ischémie froide ou encore l'indication de la greffe (1).

La majorité des décès précoces chez les patients TP est liée aux dysfonctionnements du greffon, aux infections et aux problèmes cardiovasculaires. Ces mêmes facteurs sont retrouvés pour la mortalité tardive, avec un rôle non négligeable des cancers.

Le risque de rejet aigu est important dans les 3 mois qui suivent la greffe, mais il peut arriver à n'importe quel moment si le traitement immunosuppresseur n'est pas efficace (3).

De ce fait, la prise en charge des patients en post-transplantation nécessite l'association d'une immunosuppression optimale pour éviter le rejet de greffe et la prévention des risques infectieux.

1.2. Prise en charge médicamenteuse du patient transplanté pulmonaire

En dehors des complications liées à la chirurgie (hémorragies, complications anastomotiques...), les infections et le rejet de greffe représentent les principales complications de la transplantation pulmonaire (10). Leur prévention et la gestion des effets indésirables sont donc les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique (*Annexe 3*) (11).

1.2.1. Prévention du rejet :

La prévention du rejet de greffe nécessite l'administration de médicaments immunosuppresseurs, qui seront utilisés dès le début de la chirurgie à forte dose (= traitement d'induction) puis à des posologies plus faibles en maintenance.

Le traitement d'induction a pour objectif de réduire le risque de rejet aigu. Pour cela, un traitement immunosuppresseur intensif est administré au patient en per-opératoire. Selon le rapport de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) de 2019, les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2), comme le Basiliximab (Simulect®), sont les agents d'induction les plus fréquemment utilisés (moins de 50% des transplantations en 2013 contre plus de 70% en 2017) : il s'agit d'un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs de l'IL-2 empêchant la prolifération et l'activation des lymphocytes T (12)(13).

Des anticorps polyclonaux anti lymphocytaires comme la Thymoglobuline® ou des anticorps monoclonaux ciblant l'antigène CD52 peuvent également être utilisés comme traitement d'induction mais leur fréquence d'utilisation tend à diminuer d'année en année (12).

Au CHU de Toulouse, le médecin en charge du patient rédige le protocole d'induction dès l'inscription du patient sur la liste d'attente, en renseignant toutes les informations nécessaires à sa prise en charge per-opératoire (sérologie, groupe sanguin, colonisation...).

Au sein de notre établissement, le Basiliximab est utilisé comme immunosuppresseur d'induction 2 heures avant la transplantation puis 4 jours après. Il est associé à une forte dose de corticoïde qui sera poursuivi en décroissance par pallier, avec l'objectif d'atteindre 20mg par jour à 3 mois de la greffe.

Le traitement anti-rejet de maintenance, qui associe plusieurs immunosuppresseurs, est ensuite mis en place en relai du traitement d'induction et sera pris à vie. La prise en charge classique repose généralement sur une trithérapie associant un inhibiteur de la calcineurine principalement le Tacrolimus ou la Ciclosporine, un agent antiprolifératif comme le Mycophénolate et des corticoïdes. L'utilisation de plusieurs molécules immunosuppressives simultanément permet une action synergique en bloquant le système immunitaire à différents niveaux, et permet de diminuer leur toxicité en utilisant de plus faibles doses. Actuellement, il n'y a pas de recommandations clairement définies en transplantation pulmonaire ; le choix de la stratégie thérapeutique reste libre à chaque centre, mais dans plus de 60% des cas c'est l'association anticalcineurine, antimétabolite et corticoïdes qui est prescrite un an après la greffe selon le registre de l'ISHLT de 2019 (*Figure 3*) (12).

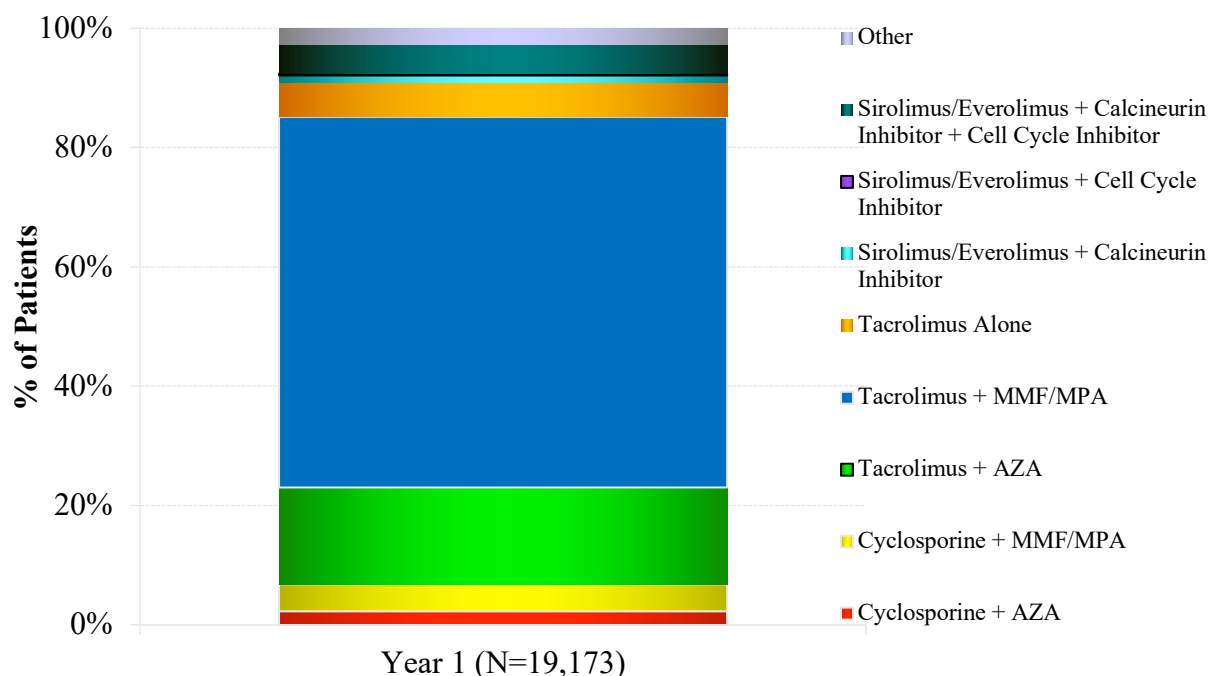


Figure 3 - Principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation pulmonaire, en association avec des corticoïdes un an après la greffe

Il est possible de retrouver une 4^e molécule comme l'Évérolimus, un inhibiteur de la protéine m-TOR à visée antiproliférative et anti-tumorale. En inhibant la prolifération des fibroblastes, son utilisation pourrait permettre de ralentir la progression de la bronchiolite oblitérante qui est à l'origine des rejets chroniques. Il est associé à la Ciclosporine ou au Tacrolimus dans des situations d'échec permettant ainsi de diminuer la posologie des autres immunosuppresseurs et donc diminuer leur toxicité. Il possède également une activité anti-Cytomégalo virus (CMV). En revanche, il doit être introduit à distance de la transplantation, puisqu'il induit un retard de cicatrisation (14)(15)(16).

Au CHU de Toulouse, en post-transplantation, le traitement anti-rejet débute avec de la Ciclosporine en intraveineux à la seringue électrique à la posologie de 1,5 mg/kg /jour associée au CELLCEPT® (Mycophénolate mofétil) 1 gramme matin et soir en intraveineux puis par voie orale, puis 500 mg deux fois par jour à partir du 15^e jour post-transplantation. Dès que le patient est stabilisé et que l'alimentation peut être reprise, la Ciclosporine est arrêtée pour introduire le PROGRAF® (Tacrolimus) à la posologie de 0,075 mg/kg avec suivi de la tacrolémie (48h après toute modification de posologie) et dosage du taux résiduel (objectif initial entre 11 et 13 ng/ml).

Le Tacrolimus, la Ciclosporine et l'Évérolimus sont des molécules à marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance rapprochée. Pour cela, les taux plasmatiques de ces molécules seront surveillés tout au long du traitement afin d'adapter la posologie avec un objectif cible qui est :

- Spécifique à chaque patient
- Variable selon l'état de la fonction rénale, du délai par rapport à la transplantation ou de l'association éventuelle à d'autres immunosuppresseurs
- Peut être déterminé en amont à partir d'un modèle pharmacocinétique

Le Mycophénolate mofétil n'est pas considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite mais il peut être suivi biologiquement en mesurant la surface sous la courbe (SSC) de l'acide mycophénolique (AMP), son métabolite actif. Son suivi n'est pas réalisé systématiquement, mais il peut se justifier dans différentes circonstances (17) :

- Identification d'un échec thérapeutique lié à un sous-dosage ou une mauvaise observance
- En cas d'effets indésirables pouvant être imputés à son utilisation (exemples : hématotoxicité, troubles digestifs)

Un sous dosage de l'un des immunosuppresseurs exposerait le patient à un risque de rejet de greffe, alors qu'à l'inverse un sur-dosage serait à l'origine d'effets indésirables. L'augmentation du risque infectieux et carcinogène (exemple : cancers cutanés) sont communs aux différentes classes d'immunosuppresseurs. Les effets indésirables spécifiques fréquents sont mentionnés dans le *tableau 3* (18–25).

L'importance du suivi thérapeutique pharmacologique du Tacrolimus, de la Ciclosporine et de l'Évérolimus réside également dans le fait que ces médicaments sont sujets aux interactions médicamenteuses puisqu'ils sont fortement métabolisés par le cytochrome P3A4 (CYP3A4) notamment. Le patient et les professionnels de santé doivent ainsi être sensibilisés sur ce risque d'interaction. L'automédication doit donc être utilisée avec précaution et nécessite d'être abordée avec les patients TP puisque selon la situation, l'ajout d'un nouveau médicament, pourrait l'exposer à un rejet de greffe ou à l'apparition d'effets indésirables.

Tableau 3 - Effets indésirables fréquents des immunosuppresseurs

Classes d'immunosuppresseurs	Effets indésirables fréquents	
<u>Anti-calcineurine :</u> Tacrolimus Ciclosporine	• Néphrotoxicité • Tremblements • Hypertension (HTA) • Hypertrophie gingivale	• Hirsutisme • Hyperkaliémie • Hyperglycémie • Hyperlipidémie
<u>Corticoïde :</u> Prednisone Prednisolone	• Ostéoporose • HTA • Ulcère gastroduodénal • Insomnie	• Hypokaliémie • Hyperglycémie • Hyperlipidémie • Cushing syndrome
<u>Inhibiteur de m-Tor :</u> Sirolimus Everolimus	• Diarrhées • Anémie, thrombopénie • Retard cicatrisation • Arthralgie	• Hyperglycémie • Hypercholestérolémie • Hypertriglycéridémie • Hypokaliémie
<u>Anti-métabolique :</u> Mycophénolate mofétil Mycophénolate sodique	• Diarrhées • Vomissements	• Anémie, leucopénie, thrombopénie

1.2.2. Prévention du risque infectieux :

Du fait de l'immunosuppression permettant la protection du greffon, il est nécessaire de prévenir les infections qui représentent la première cause de mortalité entre 30 jours et un an après la greffe. De plus, le patient greffé pulmonaire est plus sujet aux infections que les autres transplantations d'organe solide, puisque le greffon est en contact direct avec l'environnement extérieur via notamment les sécrétions provenant des sinus et de l'estomac (3)(26).

Il existe différents types d'infection que l'on peut classer selon différentes périodes d'apparition :

- Dans les premiers jours qui suivent la transplantation pulmonaire, ce sont des infections qui étaient présentes en amont chez le donneur ou le receveur et des infections liées aux soins (exemples : infection du site opératoire, du cathéter..) qui ont tendance à se développer

- Dans les premiers mois post-transplantation (entre 1 et 6 mois), ce sont généralement des réactivations à herpes virus (exemples : CMV, EBV, HSV) ou des infections opportunistes (exemples : *Aspergillus*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*...) qui sont observées
- Au-delà des 6 mois suivant la transplantation pulmonaire, ce sont essentiellement des infections communautaires qui se développent

Face à ce risque important d'infection, il est indispensable de mettre en place une stratégie de prophylaxie qui sera adaptée à chaque patient selon les bilans initiaux pré-greffe et la colonisation ou non du donneur par certains germes. Il sera réalisé entre autres la recherche des statuts CMV, EBV, toxoplasmose, HSV, des recherches bactériologiques et mycologiques.

Au CHU de Toulouse, les traitements ci-dessous sont utilisés pour prévenir les infections chez les patients TP :

- Prévention de la pneumocystose : utilisation du Cotrimoxazole (BACTRIM FORTE®) à partir du 15^e jour post-greffe, à vie, à la posologie généralement de 1 comprimé 3 jours par semaine. En cas de mauvaise tolérance notamment hématologique, l'aérosol de Pentamidine diiséthionate (PENTACARINAT®) sera prescrit en alternative : l'administration mensuelle pourra se réaliser en hôpital de jour ou à domicile.
- Prévention des infections virales comme l'herpès ou le zona ou en cas d'infection à EBV : Valaciclovir (ZELITREX®) 500 mg 2 fois par jour
- Prévention de l'infection à CMV : la stratégie est dépendante du statut sérologique du patient donneur et receveur :
 - o Patient receveur CMV + et patient donneur CMV + ou - : utilisation du Ganciclovir (CYMEVAN®) dès J1 puis relai par Valganciclovir (ROVALCYTE®) 450 mg deux fois par jour pendant 6 mois dès l'extubation.
 - o Patient receveur CMV – et patient donneur CMV + : utilisation du Ganciclovir de J1 à J21 puis relai par Valganciclovir 450 mg deux fois par jour à vie.
 - o Patient receveur et donneur CMV - : pas de prophylaxie nécessaire, une surveillance clinique et biologique est réalisée. La virémie est surveillée deux fois par semaine la première semaine qui suit la transplantation puis de façon

hebdomadaire le premier mois puis tous les mois la première année puis à chaque consultation.

- Prévention de l'aspergillose : une surveillance de la sérologie et de l'antigénémie aspergillaire est réalisée toutes les semaines le premier mois. La stratégie thérapeutique est différente selon la notion de colonisation au préalable :
 - o Chez un patient sans colonisation préalable connue, en post-opératoire, un traitement par Caspofungine sera débuté jusqu'aux premiers résultats mycologiques :
 - Si le résultat est négatif, un relai par Amphotéricine B liposomale inhalée à la posologie de 25 mg deux fois par semaine sera prescrit. La forme liposomale de l'Amphotéricine B apporte une meilleure tolérance endobronchique (27)
 - Si le résultat est positif, un traitement par Voriconazole (400 mg deux fois par jour le premier jour en dose de charge puis 200 mg matin et soir), pendant 3 mois en association à l'Amphotéricine B liposomale inhalée sera initié (28)
 - o Chez un patient déjà colonisé à *Aspergillus* et traité, l'antifongique utilisé devra être maintenu et associé à l'Amphotéricine B liposomale inhalée pour une durée de 3 mois

L'utilisation de Voriconazole, inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4 nécessitera une adaptation posologique des immunosuppresseurs. Au CHU, de Toulouse, dès qu'une prise en charge par Voriconazole (Vfend®) est initiée, la posologie de Ciclosporine est abaissée de 30% et la posologie de Tacrolimus est diminuée de 50%, pendant toute la durée du traitement en lien avec l'équipe de pharmacocinétique.

En complément de cette stratégie prophylactique, il est important que le patient soit à jour dans son calendrier vaccinal afin de prévenir toute survenue d'infection. Les vaccins utilisés pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* sont recommandés ainsi que la vaccination contre l'hépatite B, la grippe et le pneumocoque. Depuis peu, il est fortement recommandé aux patients greffés pulmonaires d'effectuer la vaccination contre le coronavirus. En revanche, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués après la greffe du fait de l'immunodépression : fièvre jaune, Rougeole-Oreillons-Rubéole, varicelle, tuberculose.

1.2.3. Prise en charge des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs

Il est primordial de prévenir et de prendre en charge le plus précocement possible les effets indésirables liés aux immunosuppresseurs. En effet, ils pourraient notamment être à l'origine d'un défaut d'observance.

Selon le rapport de 2015 de l'ISHLT, 5 ans après la greffe 80,7% des patients présentent une HTA, 53,3% une insuffisance rénale, 57,9% une hyperlipidémie et 39,5% un diabète (26). Ainsi, il est fréquemment prescrit aux patients TP pour traiter ces effets indésirables, des anti-hypertenseurs tels que des inhibiteurs calciques, de l'insuline, des antidiabétiques oraux, des hypolipémiants, des biphosphonates et des antalgiques.

Un traitement anti-hypertenseur peut être introduit chez les patients TP, en privilégiant parmi les dihydropyridines celles qui n'interagissent pas avec les immunosuppresseurs. Si un diabète est co-associé, le choix s'orientera vers un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan pour leur effet néphroprotecteur.

L'insuline, le calcium, la vitamine D ou les biphosphonates sont fréquemment prescrits pour prendre en charge les effets indésirables liés aux corticoïdes (diabète cortico-induit, ostéoporose).

Des inhibiteurs de la pompe à proton sont généralement prescrits aux patients TP pour prévenir ou traiter les reflux gastro-œsophagiens (RGO). Près de la moitié des patients greffés pulmonaires présentent un RGO pathologique, entre autres lié à la lourde intervention chirurgicale qui peut causer un traumatisme au niveau du système digestif. Le RGO est un facteur de risque de la survenue d'une bronchiolite oblitérante par micro-inhalation qui peut être à l'origine d'une dysfonction chronique du greffon (29).

Les patients transplantés sont également sujet à des complications plus tardives pouvant se manifester notamment par des lésions cancéreuses induites par des infections virales (virus hépatite B et C, papillomavirus, EBV) et favorisées par l'immunodépression.

Les cancers les plus fréquemment observés chez les patients greffés pulmonaires sont les syndromes lymphoprolifératifs et les cancers cutanés qui sont 20 fois plus fréquents dans cette population (30).

1.2.4. Autres traitements :

D'autres traitements peuvent être prescrits, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en prévention du rejet chronique (=bronchiolite oblitérante) qui se caractérise par une dégradation irréversible de la fonction respiratoire (31).

L'Azithromycine est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires (inhibition de cytokines pro-inflammatoires) et immunomodulatrice, anti-Pseudomonas et prokinétique gastrique limitant le RGO. L'Azithromycine est habituellement prescrit à la posologie de 250 mg trois fois par semaine ou 250 mg cinq jours sur sept.

Une autre classe de médicament peut être utilisée en prévention du rejet chronique : les statines. Elles possèdent des propriétés immunosuppressives par leur capacité à inhiber l'expression des antigènes HLA de classe II et à inhiber la prolifération des lymphocytes T.

1.2.5. Règles hygiéno-diététiques :

Le patient TP doit régulièrement s'adapter aux modifications de sa prise en charge médicamenteuse complexe. En parallèle, il doit suivre rigoureusement des règles hygiéno-diététiques afin de réduire le risque de complication.

La prévention du risque d'infection passe également par le contrôle de l'hygiène environnementale. Il doit notamment porter un masque dans les lieux publics et éviter au maximum les contacts physiques qui peuvent être à l'origine des transmissions.

Les travaux avec risque important de particules ne sont pas recommandés du fait d'un risque important d'inhalation de poussières véhiculant notamment des spores de champignons.

Leur habitation doit être saine et régulièrement nettoyée et aérée. L'hygiène corporelle doit être rigoureuse avec un lavage des mains régulier en utilisant une solution hydro-alcoolique. Aucune plaie cutanée ne doit être négligée : l'usage d'un antiseptique est primordial.

Concernant l'alimentation, il est recommandé au patient transplanté de ne pas consommer de pamplemousse, carambole, d'orange amère, de grenade ou de millepertuis car ils modifient la concentration sanguine des immunosuppresseurs.

La viande et le poissons crus, le fromage ou le lait cru, les produits fumés ou encore le kiwi doivent être évités car ils exposent à un risque infectieux (32).

Le tabac est bien entendu à éviter, même passivement car il augmente significativement la survenue de rejet et le risque de cancer.

La réathlétisation et le réentraînement à l'effort sont nécessaires et bénéfiques après la transplantation puisqu'ils permettent d'améliorer la capacité ventilatoire, limitent la prise de poids, la tension artérielle, et permettent d'améliorer le sommeil.

Elle peut se pratiquer dans le mois qui suit la greffe dans un centre de réhabilitation ou encadrée par un kinésithérapeute.

Une hydratation suffisante est indispensable et doit être adaptée à l'activité physique. Elle permet de prévenir l'insuffisance rénale qui peut être à l'origine d'un surdosage en immunosuppresseurs.

Une liste des sports recommandés (exemples : natation 6 mois après la greffe, course à pied, vélo...) et des sports déconseillés (exemples : boxe, art martiaux, haltérophilie...) est communiquée au patient.

Le patient TP sera suivi à vie de manière pluridisciplinaire. Il sera revu régulièrement en consultation ou en hôpital de jour. Après la transplantation, il sera revu tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois. Lors de la consultation, il rencontrera systématiquement son pneumologue, mais également la diététicienne, la kinésithérapeute ou les infirmières coordinatrices si nécessaire. Lors de sa venue, un bilan biologique sera réalisé systématiquement pour suivre le dosage de ces immunosuppresseurs et évaluer leur tolérance biologique. Une épreuve fonctionnelle respiratoire sera également réalisée afin d'évaluer de manière objective et quantitative la capacité respiratoire du patient. D'autres examens comme une radiologie des poumons, une échographie cardiaque, une fibroscopie (systématiquement tous les 3, 6, 9 et 12 mois après la greffe) ou une gastroscopie pourront être réalisés. Il bénéficiera également d'un bilan complet annuel en hospitalisation (33).

2. Rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients transplantés

La pharmacie clinique du grec « *klinos* » signifiant « lit » se définit comme « l'exercice de la pharmacie au lit du patient ».

En 1961, Charles Walton précise que la pharmacie clinique est « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but

d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (34).

La société européenne de pharmacie clinique définit le pharmacien clinicien comme « un praticien de santé chargé de promouvoir l'efficacité, la sécurité et la médicoéconomie de l'utilisation des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) pour des patients et sociétés » (34).

Depuis l'arrêté du 16 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, le rôle du pharmacien hospitalier s'est progressivement renforcé ; on lui confie les missions de dispensation des médicaments et d'analyse pharmaceutique identiques à celles prévues en officine (35).

Depuis cette date, la SFPC a redéfini les missions du pharmacien clinicien pour répondre notamment aux enjeux de santé publique. Elle définit la pharmacie clinique comme une discipline centrée sur le patient dont l'un des objectifs est d'optimiser la prise en charge thérapeutique tout au long du parcours de soin du patient. Elle rappelle également l'importance du travail en collaboration avec les autres professionnels de santé mais aussi avec le patient (36).

Les différentes missions du pharmacien hospitalier comme l'analyse pharmaceutique, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient (ETP), la surveillance des traitements, le suivi pharmaceutique ou encore le conseil au patient et aux soignants permettent (37) :

- La maîtrise de la iatrogénie médicamenteuse et le bon usage des produits de santé,
- L'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des traitements,
- La sécurisation du parcours patient (au sein même de l'établissement, mais aussi en ambulatoire via le lien ville-hôpital).

2.1. Impact et activités du pharmacien clinicien en transplantation

La prise en charge médicamenteuse des patients est relativement similaire quel que soit le type de greffe. Le défaut d'adhérence ou d'observance aux traitements médicamenteux post-transplantation est un problème majeur qui peut entraîner le rejet du greffon, des surdosages, affecter la qualité de vie, voire entraîner le décès du patient (38)(39).

Sam et al ont réalisé une revue systématique de la littérature dans le but d'identifier le rôle et l'impact bénéfique du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients transplantés d'organes solides que ce soit en hospitalisation ou en ambulatoire. Ils sont arrivés à la conclusion que l'implication du pharmacien peut améliorer les résultats des transplantations d'organes solides en améliorant notamment l'observance, la morbidité et en diminuant le nombre d'erreurs médicamenteuses. En revanche, la plupart des études concernaient leur rôle dans la prise en charge de patients transplantés rénaux (40).

Il existe un très large éventail d'activités du pharmacien clinicien dans la prise en charge de ces patients. *Alloway et al* ont notamment décrit les activités suivantes : participation au développement des protocoles de prise en charge médicamenteuse, analyse quotidienne et optimisation des prescriptions, réalisation de bilans médicamenteux, formation des soignants, éducation et conseils des patients et participation à la recherche clinique (41).

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du parcours de soin du patient. Elle se définit comme une activité visant à aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux une maladie chronique (42).

Les séances d'éducation thérapeutique visent à éduquer les patients sur les différents aspects de leur traitement médicamenteux, sur les risques liés à un problème d'observance et à répondre à leurs interrogations. Elles s'accompagnent généralement de la remise d'une fiche d'information résumant les grands objectifs de leur prise en charge (informations sur leur maladie, rôle de leur traitements...) et de réalisation d'un courrier électronique à destination des professionnels de santé libéraux. *Partovi et al* ont montré que les connaissances données aux patients sur leur prise en charge avaient un effet bénéfique à court terme sur la mémorisation des informations. Ils ont proposé aux patients un test sur leurs connaissances à propos de leurs médicaments : avant le test, le pourcentage de bonnes réponses était de 25% contre 66% 5 à 7 jours après. L'identification des médicaments, leurs posologies et leurs indications étaient plutôt bien assimilées alors qu'ils présentaient plus de difficultés sur les effets indésirables (43). En revanche, l'effet à long terme n'a pas été étudié alors que la motivation des patients a tendance à diminuer dans le temps.

La conciliation médicamenteuse se définit 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, repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle (44). Elle peut être réalisée de manière proactive (avant la rédaction de la

prescription hospitalière) ou rétroactive à l'admission du patient. La prescription hospitalière est alors comparée au bilan médicamenteux réalisé pour mettre en évidence d'éventuelles divergences intentionnelles ou non, tout en prenant en compte l'état clinique du patient (45). Les études concernant cette activité de bilan médicamenteux chez les patient greffés montrent qu'elle permet notamment d'optimiser les prescriptions médicales, de prévenir les problèmes liés aux médicaments et de réduire de manière significative les taux de réadmissions aux urgences : *Renaudin et al* ont observé une diminution de 30% des réadmissions aux urgences grâce à l'intervention du pharmacien ($p= 0,0002$) (46). Les bilans médicamenteux permettent de remettre un plan de prise au patient à la sortie d'hospitalisation et de faire le lien avec les pharmacies d'officines (47). *Harrison et al* ont décrit l'importance du lien ville-hôpital : la continuité des soins entre les établissements de santé et les praticiens ambulatoires permet d'assurer une prise en charge optimale au patient greffé pulmonaire (48).

La SFPC définit l'expertise pharmaceutique des prescriptions comme une évaluation structurée par le pharmacien de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins pharmaco-thérapeutiques au regard des paramètres cliniques et biologiques contribuant à sécuriser et optimiser la prise en charge (44). La SFPC définit également différents niveaux d'analyse qui sont décrits en *annexe 4* (49). A la suite de cette analyse, si le pharmacien a relevé des problèmes liés à la thérapeutique du patient, il pourra proposer des interventions pharmaceutiques au prescripteur (50)(51).

En transplantation, *Sam et al* présentent l'analyse et l'optimisation des prescriptions comme une activité permettant d'identifier, résoudre et prévenir les problèmes liés aux médicaments (40). *Musgrave et al* ont notamment identifié une diminution significative des erreurs médicamenteuses en ambulatoire, suite à l'intervention du pharmacien clinicien. La réalisation d'un bilan médicamenteux à la sortie du patient par le pharmacien, permettait de réduire de plus de 60% le nombre d'erreurs médicamenteuses. Les erreurs persistantes à la sortie étaient identifiées et corrigées lors de la visite suivante (52).

Les données bibliographiques disponibles sur la transplantation rénale ont montrées que les recommandations des pharmaciens aidaient les néphrologues à optimiser les prescriptions des patients greffés (53)(54)(55). *Harison et al* ont étudié l'impact du pharmacien clinicien sur la prise en charge des patients greffés pulmonaires en s'intéressant notamment aux problèmes médicamenteux (exemple : effets indésirables). Ils ont montré une diminution significative du nombre de problèmes liés aux médicaments au fil des visites : en moyenne 1,05 (+/- 1,34)

problèmes liés aux médicaments par visite ont été identifiés lors de la première visite contre 0,51 (+/- 0,64) lors de la visite suivante ($p = 0,018$) (48).

Les pharmaciens cliniciens peuvent également participer à l'amélioration de l'adhésion des patients à leurs médicaments. L'observance thérapeutique se définit comme le degré avec lequel le patient suit ses prescriptions médicales. Le terme adhésion thérapeutique est également utilisé et prend en compte la motivation du patient et son implication à suivre correctement son traitement et les différentes consignes qui lui sont données : cette notion place le patient au centre de sa prise en charge en le rendant actif (56)(57)(58).

L'évaluation de l'observance peut se faire selon deux méthodes (59) :

- Directe : elle se base sur des marqueurs biologiques, cliniques ou sur des dosages de la concentration des médicaments au niveau sanguin et urinaire. Cette méthode est cependant coûteuse, limitée à certains médicaments ou certaines pathologies et contraignante pour le patient.
- Indirecte : elle repose sur des analyses de données administratives ou sur des questionnaires réalisés par les soignants au patient, des auto-questionnaires ou des entretiens avec l'entourage. Cette méthode est facile à mettre en place mais elle a tendance à surévaluer l'observance (selon le type de questions posées ou la formulation).

En transplantation, *Chisholm et al* et *Klein et al* ont montré une diminution significative des rejets de greffe en lien avec une meilleure observance suite à l'intervention du pharmacien : l'observance des patients ayant rencontré le pharmacien durant leur hospitalisation était de 96% alors qu'elle était de 82% pour les patients n'ayant pas bénéficié d'entretiens pharmaceutiques (53)(60).

L'inobservance en transplantation pulmonaire est estimée entre 20 et 30%, représentant la première cause de rejet de greffe (61)(62).

De très nombreux facteurs peuvent influencer la qualité de l'observance : la caractéristique des patients, la compréhension des traitements, des soins et l'implication du patient dans sa prise en charge. Ces éléments doivent donc être pris en compte dans le suivi des patients (56).

Kini et al ont identifié plusieurs moyens d'améliorer l'observance des patients atteints d'une maladie chronique (63) :

- Modification et optimisation du plan de prise du traitement

- Éducation thérapeutique permettant au patient de bien comprendre sa maladie et les objectifs de ses traitements
- Consultation pharmaceutique clinique
- Thérapie cognitivo-comportementale
- Rappels de prises des médicaments
- Promotion de l'observance

2.2. Place du pharmacien clinicien au CHU de Toulouse dans la prise en charge des patients greffés pulmonaires

Au CHU de Toulouse, il n'existe pas à ce jour de programme d'ETP dans la prise en charge des patients TP.

En 2019, à l'initiation de ce travail, l'équipe pharmaceutique de pôle était composée de deux pharmaciens pour 1 équivalents temps plein sur l'activité de pharmacie clinique appliquée aux médicaments et 0,5 pour l'activité de pharmacie clinique appliquée aux dispositifs médicaux. De plus, un interne en pharmacie, des externes en pharmacie et deux préparateurs participaient à la prise en charge des patients TP en hospitalisation. En partenariat avec les équipes médicales et soignantes, ils interviennent dans les activités de pharmacie clinique de routine en :

- Réalisant l'analyse systématique quotidienne des prescriptions médicales de niveau 3 dans quatre services de pneumologie (= 56 lits), la validation de toutes les prescriptions au sein du pôle (dermatologie, pneumologie, chirurgie thoracique, ORL) présentant un médicament suivi (exemples : les antibiotiques ou antifongiques inscrits sur la liste en sus, les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), les médicaments utilisés pour la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), certains médicaments de la mucoviscidose, les facteurs antihémophiliques, les médicaments en tension d'approvisionnement ou contingentés...) et la conciliation médicamenteuse d'entrée. Sur l'année 2020, l'équipe pharmaceutique a réalisé plus de 5700 validations pharmaceutiques de niveau 3 pour 2500 patients et a réalisé plus de 1500 interventions pharmaceutiques avec un pourcentage d'acceptation de plus de 60%.
- Participant au suivi clinique, biologique, microbiologique et au suivi plasmatique des médicaments.

- Participant au circuit de dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux aux patients TP hospitalisés et en proposant si nécessaire des équivalences pour les traitements non référencés aux CHU ou dans des contextes de ruptures, tensions d'approvisionnement.
- Répondant aux interrogations sur le traitement ambulatoire des patients non-hospitalisés.
- Déclarant les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance.
- Participant ponctuellement, à la demande médicale, en amont de la transplantation à la relecture du protocole d'induction, en axant sa vision sur les interactions médicamenteuses.

2.3. Nouvelles instructions relatives au financement des forfaits des groupes homogènes de séjours (GHS) (64)

En plus des séjours en hospitalisation traditionnelle, la prise en charge du patient greffé pulmonaire nécessite un suivi en hôpital de jour (HDJ) ou en consultation. A ce jour, au sein de notre établissement, le pharmacien n'est pas impliqué directement dans le suivi des patients en ambulatoire.

En Mars 2020, de nouvelles instructions relatives au financement des forfaits des GHS ont été validées puis publiées au Bulletin Officiel de la Santé en octobre 2020 (65). Cette instruction décrit les conditions de facturation des prises en charges hospitalières sans nuitée (=HDJ), et crée un niveau de GHS dit « intermédiaire ».

La prise en charge en HDJ pourra bénéficier d'une facturation « GHS plein tarif », sans recueil de variable nécessaire, si l'une des conditions ci-dessous est retrouvée :

- Séjours au cours desquels le patient est décédé, transféré, a fugué ou est sorti contre avis médical
- Séances et séjours comprenant une prise en charge de type séance (aphérèse sanguine, oxygénothérapie en caisson hyperbare, cure d'immunoglobuline...)
- Soins palliatifs
- Les prises en charges en addictologie
- Séjours avec acte classant selon la Classification commune des actes médicaux
- Séjours avec prise en charge médicale associée à un geste d'anesthésie générale ou locorégionale

- Séjour pour administration de produits de la réserve hospitalière (=RH)
- Surveillance particulière/Contexte patient : modalités de prise en charge nécessitant un temps de surveillance du patient plus important, des conditions d'asepsie ou des précautions adaptées

Pour les prises en charge sans actes classant, les critères de facturation sont les suivants :

- Facturation d'un « GHS plein » si la prise en charge nécessite l'intervention de 4 intervenants, une surveillance particulière ou un contexte particulier indépendamment du nombre d'intervenants ou d'interventions réalisées
- Facturation d'un « GHS intermédiaire » si la prise en charge justifie 3 interventions

L'algorithme en *figure 4* résume les différentes situations permettant de déterminer le type de GHS donc le niveau de facturation (66).

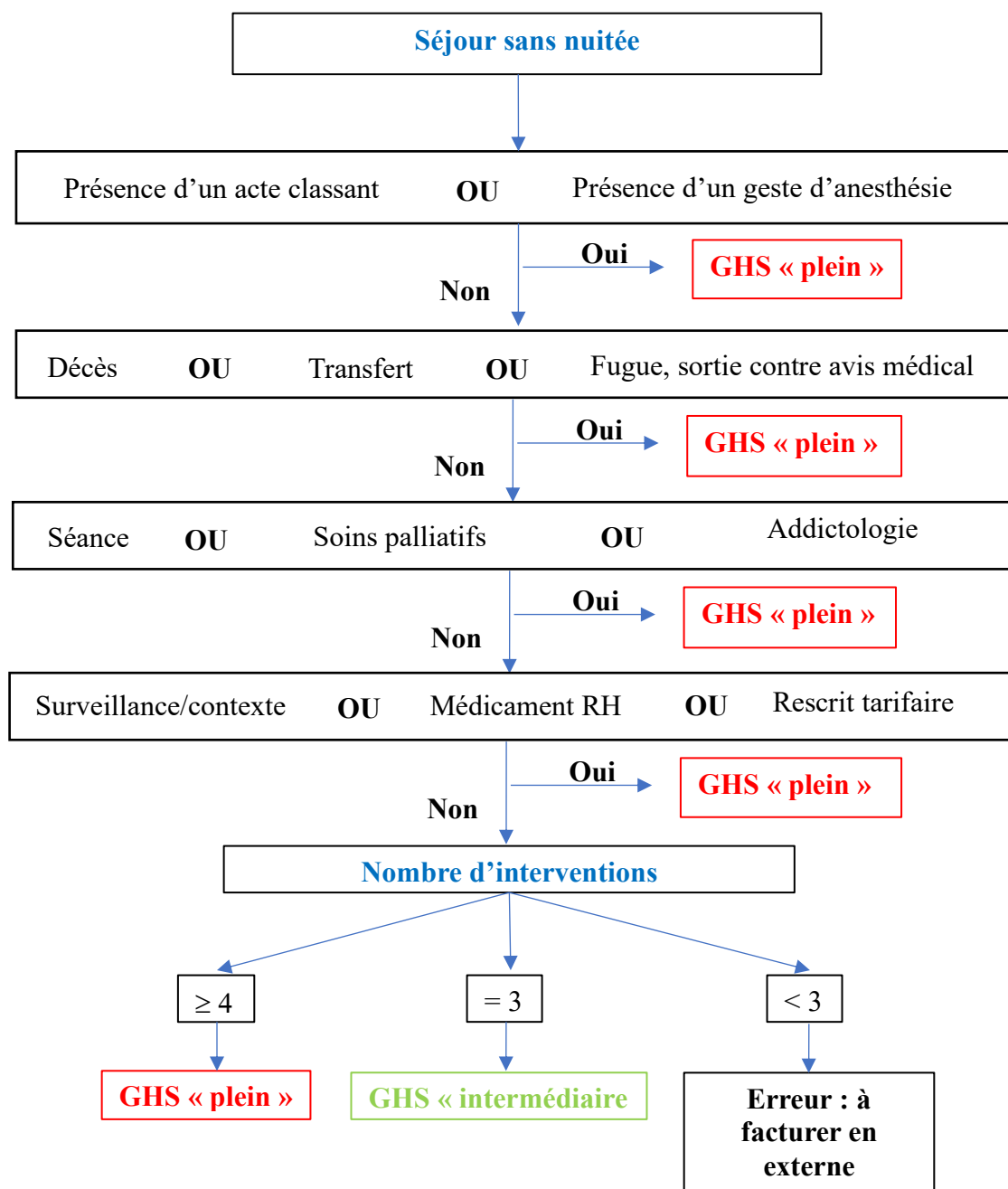


Figure 4 - Arbre décisionnel pour la facturation des séjours sans nuitée

Dans ce contexte, et face à l'augmentation du nombre de patients TP suivis dans notre établissement et devant l'absence de programme d'ETP dédiée à cette population à risque nous avons souhaité faire un état des lieux du besoin pharmaceutique afin d'intégrer le pharmacien clinicien tout au long du parcours de soin des patients TP.

Partie 2 : Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires au CHU de Toulouse

1. Objectifs :

Nous avons divisé notre travail en deux études distinctes et complémentaires dont l'objectif final était d'intégrer le pharmacien clinicien dans le parcours de soin du patient greffé pulmonaire.

1.1. Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires

L'objectif de cette première étude était de faire un état des lieux des connaissances, attentes et besoin des patients TP sur leur traitement médicamenteux afin d'évaluer la nécessité d'impliquer le pharmacien.

1.2. Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, à différents temps d'hospitalisation

Suite aux résultats de la première partie de notre travail, l'objectif suivant était de mettre en place le projet d'intégration du pharmacien hospitalier dans le parcours de soin du patient TP.

Les objectifs secondaires de cette seconde partie étaient de :

- Favoriser le lien ville-hôpital en proposant notamment des outils à destination des pharmaciens d'officines et des médecins généralistes.
- Créer et mettre en place les différents outils nécessaires à cette nouvelle activité : fil conducteur pour la réalisation des entretiens avant la sortie du patient « néo-greffé » ou pour la réalisation d'entretien en HDJ, courrier type à remettre aux pharmaciens d'officine, courrier type à rédiger dans le dossier patient lors de la venue des patients en HDJ, « avis pharmaceutique spécialisé ».
- Évaluer la possibilité de mettre en place des entretiens pharmaceutiques en HDJ, connaître l'impact financier potentiel et évaluer la proportion de séjours d'HDJ et de consultations qui pourraient être revalorisés.

2. Matériels et Méthodes :

2.1. Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, concernant les patients hospitalisés dans le service de pneumologie traditionnelle d'août à décembre 2019.

En collaboration avec les équipes médicales et soignantes du service de pneumologie, l'équipe pharmaceutique a rédigé un questionnaire qui a été proposé aux patients TP hospitalisés, de préférence à l'entrée dans le service.

Les patients refusant le questionnaire ou dont la situation clinique ne permettait pas de réaliser l'entretien ont été exclus.

L'entretien était réalisé par l'externe en pharmacie, l'interne ou le pharmacien et pouvait être couplé à la conciliation médicamenteuse, en présence de l'aidant du patient si cela était nécessaire.

Les prérequis à cet entretien étaient les suivants :

- S'assurer dans un premier temps, que le patient était interrogeable (état physique et mental permettant un entretien de quelques minutes)
- Connaître en amont les traitements du patient, en récupérant ses ordonnances et en contactant sa pharmacie d'officine si besoin
- Demander l'autorisation au patient, pour la réalisation de cet entretien

Les données personnelles des patients (identité, date de naissance, âge et sexe) et les données médicales relatives à sa greffe pulmonaire (année de la transplantation, indication...) ont été recueillies en dehors de l'entretien via les données issues du dossier médical du patient (logiciel Orbis®).

Ce questionnaire se divise en trois grandes parties : connaissance du patient vis-à-vis de ses traitements, observance du patient et besoins du patient vis-à-vis de sa pathologie et de la gestion de son traitement (*Annexe 5*).

L'ensemble des données recueillies au cours de ces entretiens ont ensuite été anonymisées puis synthétisées dans un tableur Excel® pour être analysées.

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Lorsque la variable était Gaussienne, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart type.

2.1.1. Première partie : États des lieux des connaissances du patient

La première partie de cet échange avait pour objectif d'interroger le patient sur ses connaissances à propos de ses traitements.

Les différentes questions posées aux patients concernaient des informations qui lui ont été transmises depuis sa greffe pulmonaire (par le biais de documentations remis dès sa première sortie d'hospitalisation post-greffe ou par le biais d'entretiens avec les équipes médicales et soignantes).

Au cours de cette première partie, le patient était interrogé sur :

- La reconnaissance des médicaments utilisés contre le rejet de greffe, présents sur son ordonnance
- Les modalités de prises des immunosuppresseurs : prise à jeun, à heure fixe...
- Les corticoïdes : reconnaissance, modalités de prise...
- La reconnaissance des médicaments qui nécessitent un suivi des concentrations
- La prévention du risque d'infections
- L'automédication et les interactions (médicamenteuses et alimentaires)
- La conduite à tenir dans certaines situations : forte chaleur, vomissement...

2.1.2. Deuxième partie : États des lieux de l'observance du patient

Cette deuxième partie d'entretien avait pour objectif de faire un focus sur l'observance.

Lors de l'entretien, nous avons recherché si le patient avait déjà été confronté à de la non-observance : si oui, dans quelles circonstances (oubli de prise, oubli de renouvellement d'ordonnance, effets indésirables...) et avec quels médicaments (médicaments utilisés dans la prévention du rejet, la prévention des infections opportunistes...).

Enfin, leur conduite en cas d'oubli de prise était également recueillie.

2.1.3. Troisième partie : États des lieux des besoins du patient

L'objectif de cette dernière partie était d'interroger le patient sur les attentes qu'il pouvait avoir quant à la gestion de son traitement, la gestion de certaines situations concernant ses traitements et/ou sa maladie (exemple : lors de voyage, vis-à-vis de l'automédication ou toutes situations) pour lesquels il ne se sentait pas à l'aise.

Enfin, les interlocuteurs privilégiés des patients lorsqu'ils ont des interrogations sur leurs traitements ont été recueillis.

2.2. Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, à différents temps d'hospitalisation

Suite aux résultats de la partie 1, qui seront présentés ci-dessous, nous avons pu identifier différents temps stratégiques d'intervention du pharmacien dans le parcours de soins des patients greffés pulmonaires.

Un des objectifs secondaires était de rédiger des documents qui serviraient d'outils pour assurer cette nouvelle activité.

Ces outils ont été élaborés en analysant les résumés des caractéristiques des produits (RCP), le thesaurus des interactions médicamenteuses, le thériaque, DDI predictor® et les données bibliographiques disponibles (67)(68)(69)(70)(71).

Les documents ont été relus par un pneumologue spécialisé en transplantation pulmonaire.

Cette seconde partie, nous a également permis d'évaluer la proportion de séjours d'HDJ revalorisables et de consultations pouvant donner lieu à des HDJ.

Pour l'analyse des séjours d'HDJ, les données ont été obtenues par le biais du Département d'Information Médicale (DIM) via l'analyse du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI). Une extraction des séjours d'HDJ de tous les patients TP de mars 2020 (date de la nouvelle circulaire sur la revalorisation des séjours d'HDJ) jusqu'à fin décembre 2020, en filtrant sur la présence d'un code « greffe pulmonaire ».

Le nombre de séjour sur cette période, la date de séjour, leur gradation et leur justificatif ainsi que le tarif de ce séjour ont été recueillis sur un tableur Excel®. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

L'analyse descriptive des consultations des patients TP a été réalisée par l'un des pneumologues spécialisés en transplantation pulmonaire. Le nombre de consultations sur un

mois, une rapide description des actes réalisés et la proportion des patients greffés depuis plus d'un an ont été recueillis.

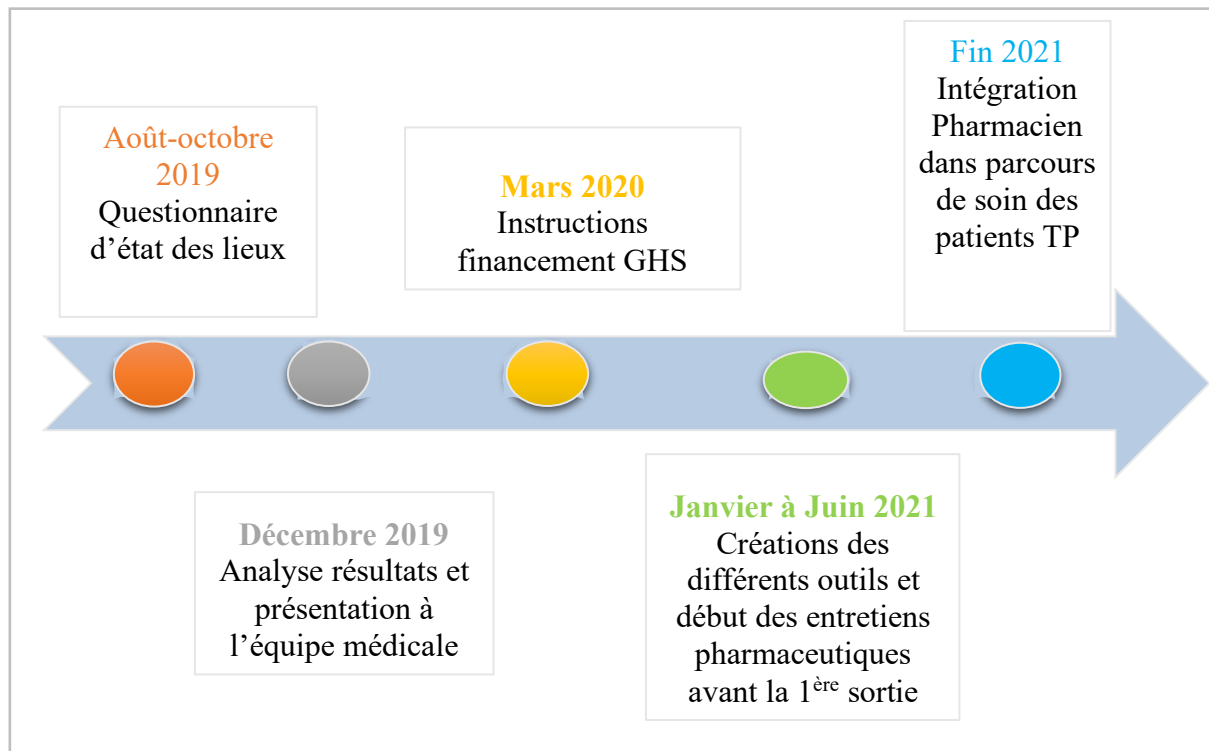


Figure 5 - Schéma de l'étude

3. Résultats

3.1. Évaluation des connaissances, observance et attentes des patients transplantés pulmonaires

Sur une période de 5 mois, l'équipe pharmaceutique a interrogé 30 patients greffés pulmonaires, hospitalisés en pneumologie au CHU de Toulouse.

3.1.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen des patients interrogés était de 51,7 ans $\pm$ 15,2 ; 33,3% (n=10) étaient âgés de moins de 50 ans. La proportion d'hommes/femmes était de 6 hommes pour 4 femmes. En moyenne, au moment de la transplantation pulmonaire, les patients étaient âgés de 48,2 ans $\pm$ 14,4. Un écart moyen de 45,7 mois ($\pm$ 41,8 mois) séparait cet entretien pharmaceutique de la greffe pulmonaire.

Concernant le lieu de la transplantation, 83% (n= 25) des patients ont été greffés au CHU de Toulouse. Les autres patients ont été transplantés au CHU de Bordeaux (n=3) ou sur Paris au Centre Marie Lannelongue (n=2).

Comme le montre la *Figure 6*, la BPCO avec et sans emphysème représentait un tiers des indications. La mucoviscidose, l'HTAP, la fibrose pulmonaire et les autres pathologies interstitielles représentaient 50% des indications.

Parmi les autres indications, on pouvait retrouver :

- 1 cas de lymphangioléiomyomatose
- 1 cas d'alvéolite allergique intrinsèque
- 1 cas de sarcoïdose
- 1 cas de bronchite cryptogénique
- 1 cas d'insuffisance respiratoire sur dilatation de bronche

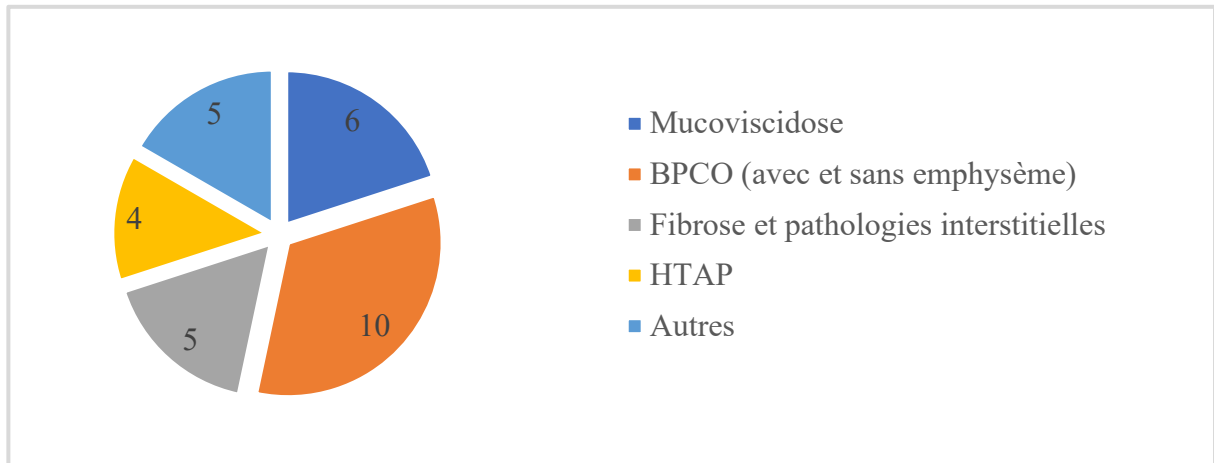


Figure 6 - Répartition des indications à la greffe pulmonaire

Concernant la stratégie thérapeutique d'immunosuppresseurs, 73,3% (n=22) des ordonnances associaient trois molécules, 16,7% (n=5) une quadrithérapie et 10 % (n=3) une bithérapie. La prescription d'un anticalcineurine (Tacrolimus), d'un antimétabolite (Mycophénolate Mofétil ou Mycophénolate sodique) et d'un corticoïde (Prednisone ou Prednisolone) représentait 60% (n= 18) des ordonnances des patients interrogés (Figure 7).

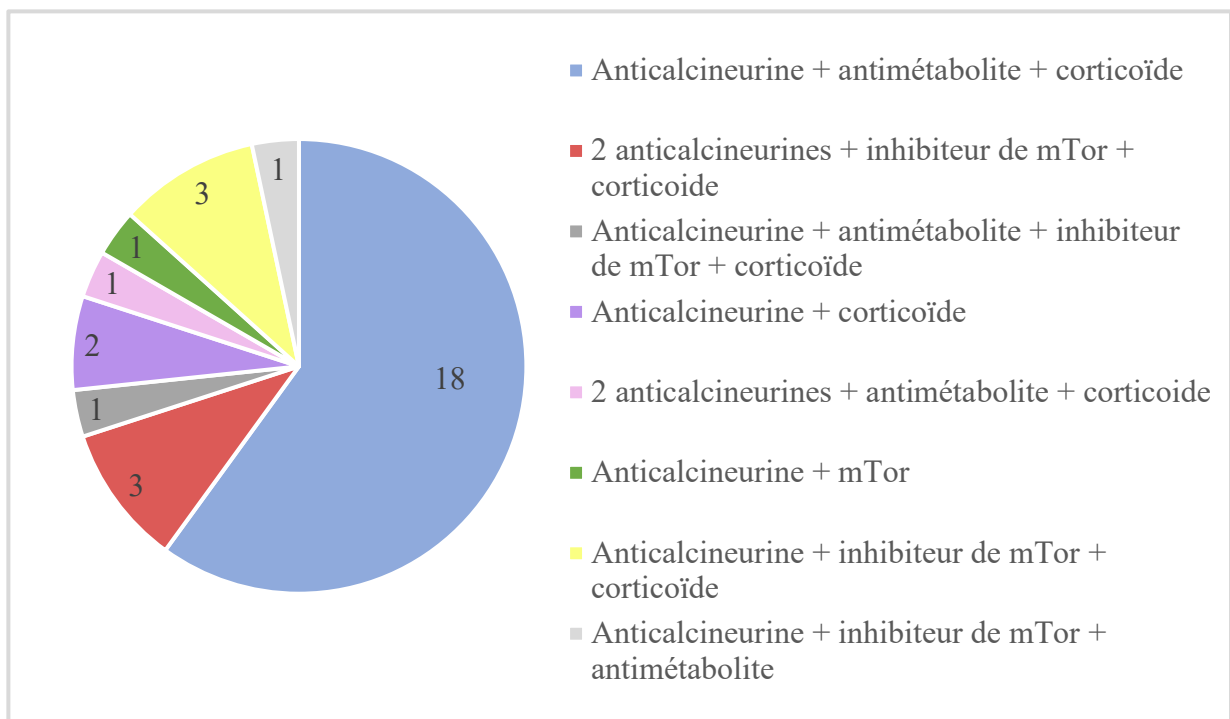


Figure 7 - Répartition des associations d'immunosuppresseurs retrouvées sur les ordonnances

3.1.2. États des lieux des connaissances

Immunosuppresseurs : reconnaissance, modalités de prise, suivi et bilan biologique

La grande majorité des patients interrogés (n=26) reconnaissent plus de 50% des immunosuppresseurs sur leur prescription. Plus de 36% (n=11) des patients ont reconnu l'ensemble des médicaments utilisés en prévention de greffe, alors que seulement 1 personne n'en a reconnu aucun (*Figure 8*).

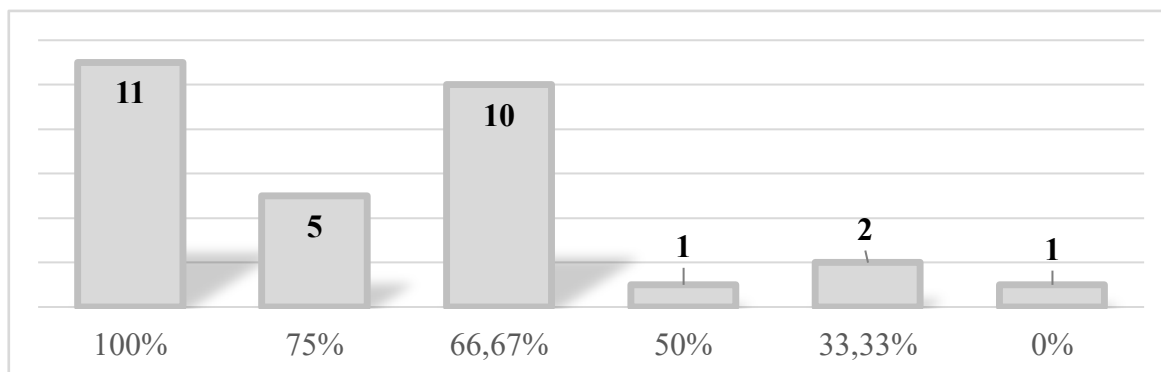


Figure 8 - Effectif des patients en fonction du pourcentage d'immunosuppresseurs reconnus

Comme le montre la courbe de tendance sur la *figure 9*, il semblerait que plus la greffe soit lointaine plus le patient reconnaît ses traitements immunosuppresseurs sur son ordonnance. Deux ans après la greffe, les patients reconnaissent en moyenne plus de 80% de leurs immunosuppresseurs.

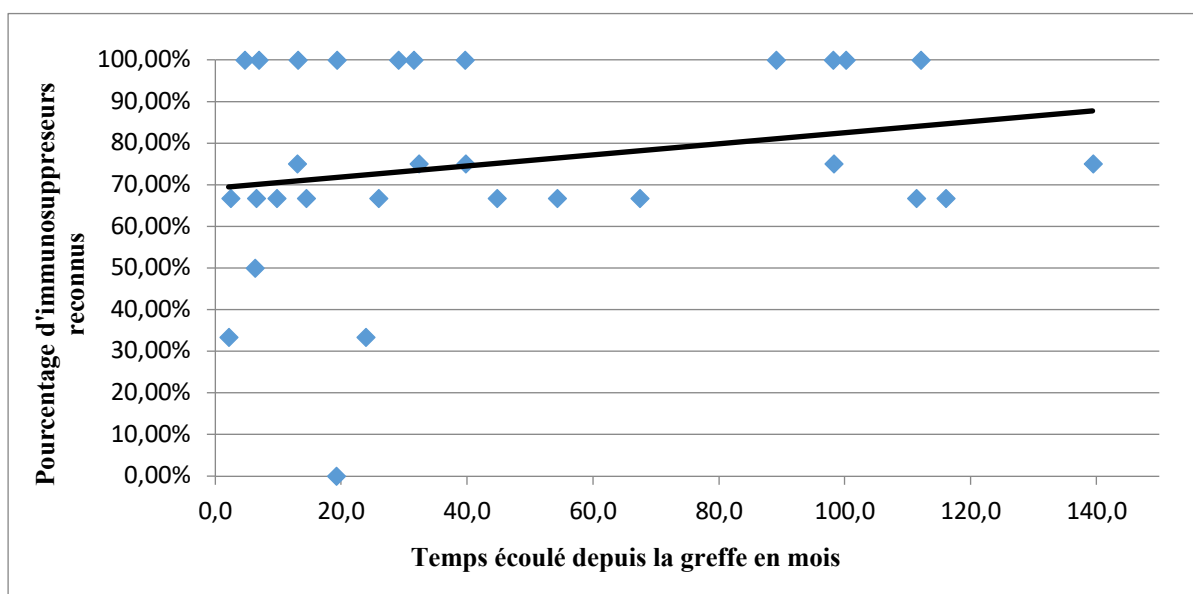


Figure 9 - Pourcentage d'immunosuppresseurs reconnus en fonction du temps (en mois) écoulé depuis la greffe

Parmi les médicaments immunosuppresseurs non reconnus par les patients sur leur ordonnance, les corticoïdes sont les médicaments les plus concernés (n = 18) (Tableau 4).

Tableau 4 - Médicaments immunosuppresseurs non reconnus par les patients interrogés

Médicaments non reconnus comme immunosuppresseurs	Effectif (n=)	Pourcentage
<u>Corticoïdes</u>	18	60%
SOLUPRED® (Prednisolone)	10	33,3%
CORTANCYL® (Prednisone)	8	26,7%
<u>Antimétabolite</u>		
CELLCEPT® (Mycophénolate mofétil)	3	10%
<u>Anticalcineurine</u>	2	6,6%
MODIGRAF® (Tacrolimus)	1	3,3%
PROGRAF® (Tacrolimus)	1	3,3%
<u>Inhibiteur de m-TOR</u>		
CERTICAN® (Évérolimus)	0	0%

Concernant les modalités de prise des traitements immunosuppresseurs, 70% (n=21) des patients ont reconnu la totalité des médicaments devant être pris à heure fixe, alors que 9 patients en ont oublié au moins un. De plus, 83% (n= 25) des patients ont cité le Tacrolimus comme médicament devant être pris à jeun et 97% (n= 29) savent que les corticoïdes doivent être pris le matin.

La majorité des patients interrogés (76,6% ; n= 23) ont reconnu sur leur ordonnance les médicaments dosés lors des bilans biologiques. Parmi les effets indésirables, 60% (n= 18) des patients ont affirmé que les immunosuppresseurs pouvaient augmenter le taux de cholestérol, ce qui nécessite une surveillance biologique.

Immunosuppresseurs : avis médical et interactions

Presque la totalité des patients greffés interrogés (97%, n= 29) affirment que les médicaments présents sur leur ordonnance ne peuvent pas être arrêtés sans avis médical.

Concernant l'automédication, comme le montre la *figure 10*, 23% (n= 7) affirment avoir déjà pris des médicaments sans ordonnance, sans avis auprès de l'équipe médicale au préalable. Le

médecin traitant et le pharmacien d'officine étaient le plus souvent cités par les patients, comme source d'information, alors qu'internet était cité par un patient.

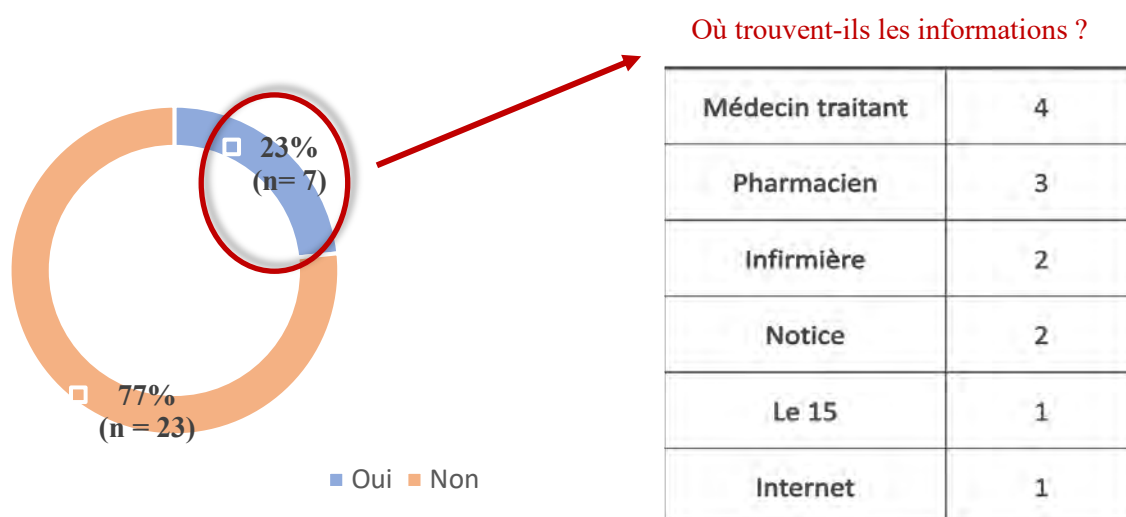


Figure 10 - Quelles sont les sources d'informations des patients concernant leur traitement ?

Concernant l'impact de l'alimentation sur les traitements immunosuppresseurs, 97% (n = 29) des patients interrogés savent que certains aliments peuvent interagir avec leurs médicaments. Les patients ont notamment cité comme pouvant interagir avec les médicaments : le pamplemousse (93 % ; n=28), le Kiwi (66,7% ; n=20) et les fruits de mer (33,3% ; n=10) (Figure 11).

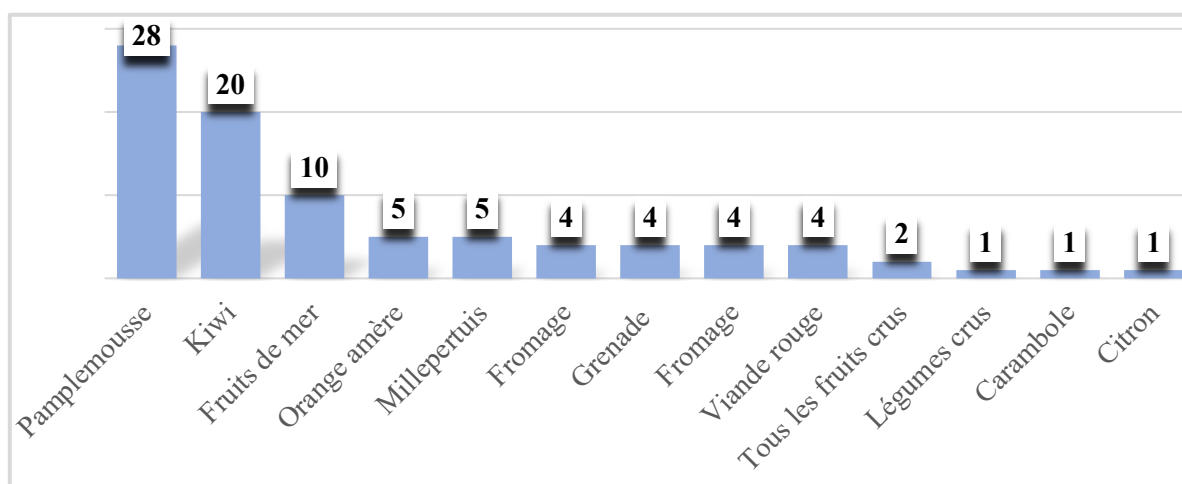


Figure 11 - Aliments cités par les patients interrogés comme pouvant interagir avec leur traitement

Prévention et conduite à tenir dans certaines situations (fortes chaleurs, vomissements) :

A propos du risque infectieux, la totalité des personnes interrogées ont conscience de ce risque et de la nécessité de se protéger : l'hygiène de vie est le plus souvent citée (n = 19) par les patients comme moyen de protection, le port du masque arrive en seconde position (n = 9) puis la vaccination (n = 5).

En cas de forte chaleur, 80% (n = 24) des patients ont répondu que des précautions particulières devaient être prises (*Figure 12*). La protection solaire est la plus souvent citée (70% ; n=21) comme précaution à prendre. L'hydratation a été citée par 60% des patients (n = 18) sans pour autant connaître la raison puisque seulement 50% connaissent l'importance de l'hydratation dans leur contexte. Aucun patient n'a cité la conservation des médicaments comme une précaution à prendre.

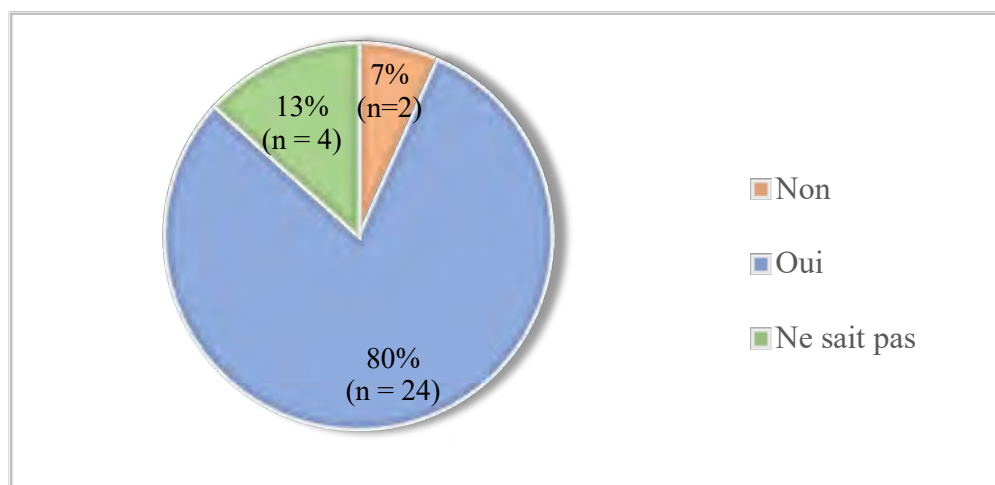


Figure 12 - Répartition des réponses à la question « Existe-t-il des précautions particulières à prendre en cas de fortes chaleurs ? »

A la question, « connaissez-vous la conduite à tenir en cas de vomissements (1h après la prise de vos médicaments) », seulement 33% (n=10) des patients ont répondu positivement ; 100% de ces patients reprennent la prise.

Parmi les patients ne connaissant pas la conduite à tenir, six patients désiraient avoir des explications à ce sujet. A noter qu'un seul patient appellerait les urgences s'il était confronté à cette situation.

3.1.3. États des lieux de l'observance

Sur les 30 patients interrogés, 70% (n= 21) affirment avoir déjà oublié de prendre leur traitement, sans forcément décrire de circonstances particulières. Sept patients ont affirmé que les oublis de prise étaient exceptionnels alors qu'un patient a signalé oublier fréquemment de prendre les corticoïdes.

Le PROGRAF® (Tacrolimus) est de loin le médicament le plus cité parmi les traitements oubliés (*Figure 13*).

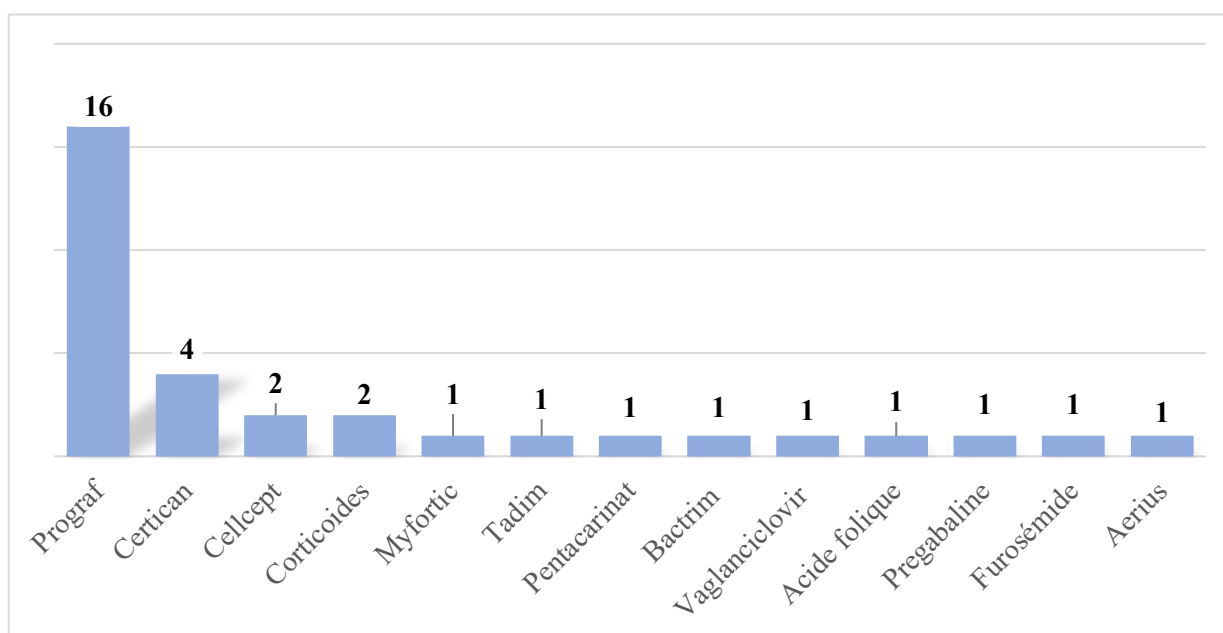


Figure 13 - Médicaments concernés par des oublis de prise, cités par les patients

70% des patients interrogés ne savent pas comment réagir lorsqu'ils se rendent compte de cet oubli. Sur les 9 patients pensant connaître la conduite à tenir, certains appelleraient l'infirmière coordinatrice (n= 4), d'autres sauteraient la prise ou décaleraient les prises de manière autonome.

Enfin, sur les 30 patients interrogés, 23% (n=7) affirment avoir déjà modifié la posologie de leur médicament sans avis médical. Cependant, ces modifications ne concernaient pas forcément les immunosuppresseurs (par exemple : adaptation de la posologie du Lasilix® en fonction des œdèmes).

3.1.4. États des lieux des attentes des patients

Parmi les patients ayant bénéficié d'un entretien pharmaceutique, 33% (n=10) souhaiteraient approfondir plusieurs points sur leur traitement ou leur prise en charge. Certains patients

désireraient avoir plus d'informations sur l'utilité des médicaments, leur mécanisme d'action et leurs indications (exemples cités : Cotrimoxazole-BACTRIM®, Mycophénolate sodique-MYFORTIC®). D'autres patients aimeraient connaître la conduite à tenir dans différentes situations comme la gestion du traitement et de l'alimentation à l'étranger, la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie après la prise de Prograf® (Tacrolimus). Un des trois patients greffés au CHU de Bordeaux aurait souhaité connaître les différences qu'il pourrait y avoir entre ces 2 centres sur la prise en charge thérapeutique.

Concernant les interlocuteurs privilégiés sur les traitements, les infirmières du service de pneumologie ont été citées 24 fois, puis le pneumologue (n=14) puis le médecin traitant et le pharmacien d'officine (n=9). Parmi les autres professionnels de santé, les infirmières à domicile, les kinésithérapeutes, les diététiciens, les néphrologues, les ophtalmologistes, les médecins spécialistes lors d'hospitalisation ou les personnes rencontrées en centre de rééducation ont également été cités (*Figure 14*).

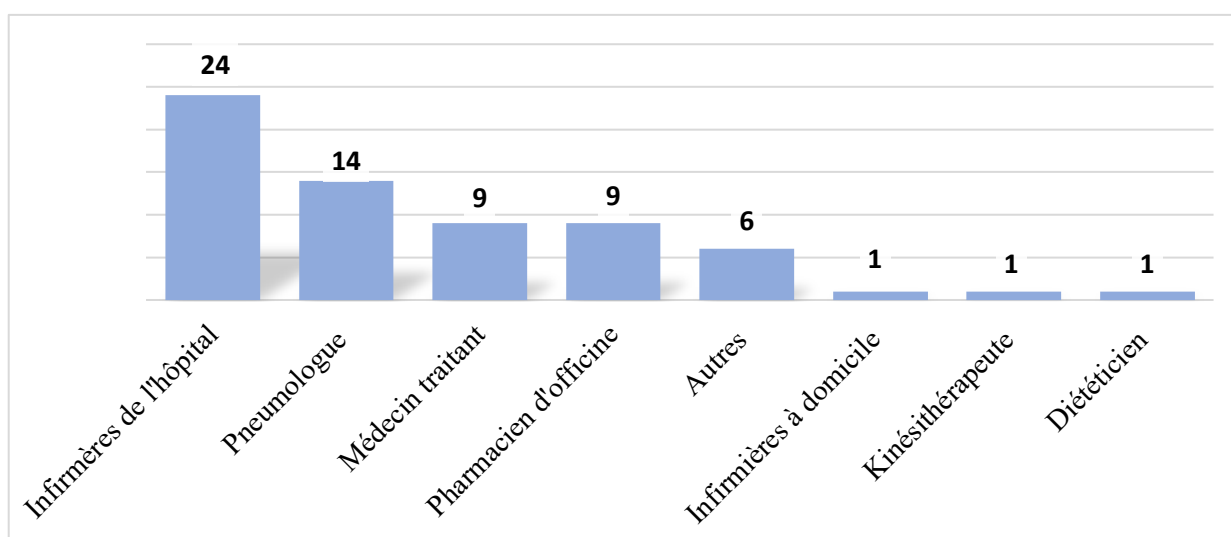


Figure 14 – Interlocuteurs privilégiés des patients concernant leurs traitements

Seulement 17% (n=5) des patients interrogés trouveraient utile qu'un plan de prise actualisé leur soit remis après chaque hospitalisation. En revanche, les patients n'en voyant pas l'utilité à chaque hospitalisation ont précisé que ce plan de prise est tout de même intéressant en post greffe immédiat.

Sur les 30 patients interrogés, 47% (n=14) affirment ne pas être à l'aise dans plusieurs situations et souhaiteraient approfondir certains points. L'alimentation et les voyages sont le plus souvent cités par ces patients (*Figure 15*). Parmi les autres situations citées, on retrouve :

le travail, le mal-être en société, les médicaments, la sexualité ou la peur des nouvelles habitudes.

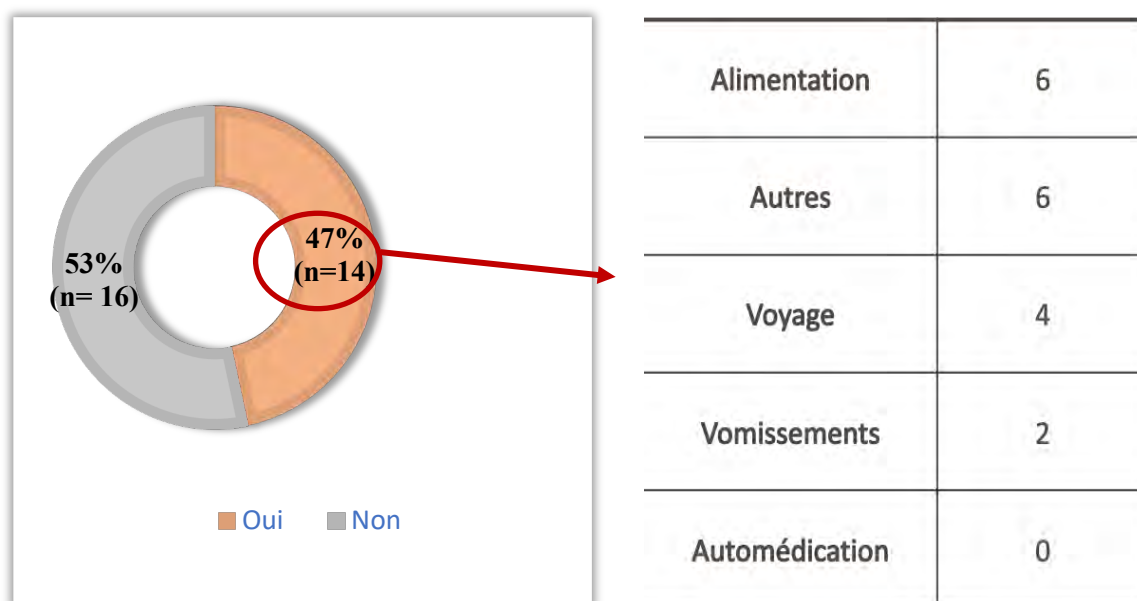


Figure 15 – Situations dans lesquelles les patients ne se sentent pas à l'aise

3.1.5. Présentation des résultats et mise en place du circuit

Les résultats ont ensuite été présentés et discutés avec l'équipe médicale (pneumologues spécialisés en transplantation et infirmières coordinatrices).

Suite à cet échange, il est ressorti que le pharmacien clinicien devait intégrer le parcours de soin des patients TP à différents temps.

Avant la greffe, le pharmacien ne réalisera pas d'entretien ciblé avec les patients sauf sur demande de l'équipe médicale ou du patient lui-même afin d'aborder des thématiques bien précises.

Après la greffe, en hospitalisation, l'équipe pharmaceutique rencontrera en priorité l'ensemble des patients « néo-greffés » juste avant leur première sortie.

Sur demande de l'équipe médicale, notamment dans un contexte de prise en charge complexe ou sur demande directe du patient, le pharmacien clinicien pourra s'entretenir en hospitalisation avec les patients greffés quelque soit la date de la greffe.

En HDJ/consultation, l'équipe pharmaceutique rencontrera systématiquement tous les patients TP depuis moins d'un an, soit environ un à deux patients par semaine. Le pharmacien sera

informé le vendredi par mail de la venue d'un patient en consultation la semaine suivante, le mardi ou le jeudi.

3.2. Intégration du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires

Les résultats de l'état des lieux, nous ont permis de cibler différentes périodes dans le parcours de soin des patients greffés pulmonaires, nécessitant l'intervention du pharmacien clinicien. Cette nouvelle activité, nécessite la création d'outils à destination du patient, des pharmacies d'officine et des professionnels de santé (ambulatoires et hospitaliers).

Outils nécessaires à la réalisation d'entretiens en hospitalisation :

L'entretien des patients néo-greffés juste avant leur première sortie a pour objectif :

- D'apporter au patient des messages clés sur le rôle des médicaments ajoutés à son ordonnance (immunosuppresseurs, anti-infectieux...) et sur l'importance de la prévention du risque infectieux
- Aborder avec le patient la gestion de son traitement, les risques d'interactions médicamenteuses et l'importance du contrôle des taux d'immunosuppresseurs

Étant donné que plusieurs pharmaciens travaillent en pneumologie, nous avons rédigé un document type, disponible en *annexe 6*, qui sera utilisé pour standardiser cet entretien. Celui-ci se divise en différentes parties :

- Rappels des objectifs de l'entretien
- Une check-list rappelant les prérequis nécessaires avant l'entretien (récupérer l'ordonnance, récupérer les images nécessaires) et les actions à mener après l'entretien (rédaction de l'avis pharmaceutique, rédaction du courrier à envoyer aux officinaux)
- Trame de l'entretien :
 - o Dans un premier temps, le focus doit se faire sur sa nouvelle ordonnance : repérer les changements apportés à son ordonnance, connaissance des indications des traitements à l'aide de cartes éducatives créées à cet effet (*annexe 7*)
 - o Dans un second temps, des précisions sur les immunosuppresseurs et la protection du greffon lui seront apportés : rôle et modalités d'administration des médicaments, l'objectif des biologies réalisées en abordant la notion et les risques liés au sous-dosage et sur-dosage, l'importance de la prévention (des

infections, de la chaleur) et la notion d'interactions médicamenteuses (alimentation, automédication)

- o Dans un troisième temps, la gestion du traitement au domicile doit être abordée
- o Clôture de l'entretien : rappel sur l'importance de la communication et précision que nous serons amenés à revoir le patient lors de sa venue en HDJ.

Nous avons également créé un questionnaire de satisfaction, disponible en *annexe 8*, afin de recueillir les appréciations des patients pour répondre aux mieux à leurs attentes. Ce questionnaire associe des questions fermées, ouvertes et des « échelles de satisfaction ». Ce document sera remis au patient à la fin de l'entretien.

A la suite de l'entretien, le pharmacien rédigera un « avis pharmaceutique » qui sera disponible dans le dossier informatique du patient et accessible à l'ensemble du personnel médical et paramédical. Pour cela, la trame de l'avis a été rédigée pour faciliter la rédaction par le pharmacien (*annexe 9*). Ce document rappelle les notions abordées avec le patient, les éléments importants pouvant impacter sa prise en charge (automédication, présence d'effets indésirables...) et les points à suivre lors des prochaines venues.

Le lien avec les pharmacies d'officine sera réalisé à plusieurs niveaux : en aval de l'entretien avec le patient, lors de la conciliation médicamenteuse et au moment du retour à domicile. Par messagerie sécurisée, nous leur remettrons les documents suivants qui ont été créés :

- Un courrier synthétisant la conciliation médicamenteuse réalisée, les particularités de certains médicaments (exemple : Ambisome®), les informations importantes récupérées lors de l'entretien (exemples : problème d'observance, nécessité d'un plan de prise...) et des explications sur cette nouvelle approche
- Un questionnaire de satisfaction (disponible en *annexe 10*)
- Un document rappelant les risques liés aux interactions médicamenteuses et les médicaments contre-indiqués chez ces patients sans avis du centre de transplantation. (*annexe 11*)

Outils nécessaires à l'intégration du pharmacien en hôpital de jour/consultation :

En HDJ ou en consultation, l'entretien avec le patient se découpe en différentes parties. Pour cela, nous avons rédigé une trame qui permet de guider le pharmacien tout au long de l'entretien (*annexe 12*) :

- Au début de l'entretien, la parole est donnée au patient, afin de l'interroger sur :
 - o Ce qu'il sait concernant ses traitements
 - o Ce qu'il souhaite approfondir
 - o Les difficultés qu'il aurait pu rencontrer dans la gestion de son traitement
 - o Les effets indésirables
- Dans un second temps, le pharmacien explique les modifications apportées à son ordonnance : changements de molécules, de posologies...
- La suite de l'entretien utilise le principe de « photo-expression » : le pharmacien proposera au patient différentes photos afin qu'il en choisisse une qui l'inspire pour en discuter avec lui. La photo pourra concerner notamment l'automédication, la prévention des infections, l'importance de l'hydratation... (*annexe 7*)
- L'observance du patient est ensuite évaluée par le score de GIRERD : ce score se compose de 6 questions fermées qui permettront à la fin de conclure sur la qualité de l'observance :
 - o Bon observant : s'il répond « NON » à toutes les questions
 - o Problème mineur d'observance : s'il répond 1, 2 ou 3 fois « OUI »
 - o Non observant : s'il répond plus de 3 fois « OUI »
- La gestion du traitement est ensuite abordée avec le patient : utilisation d'un plan de prise, d'un pilulier, autonomie dans la gestion de son traitement...
- Pour terminer, le pharmacien interroge le patient sur ses connaissances vis-à-vis de sa pathologie et de ses traitements à travers un questionnaire :
 - o Reconnaissance des médicaments immunosuppresseurs sur son ordonnance
 - o Modalités de prise des immunosuppresseurs : ceux pris à jeun, à heure fixe...
 - o Particularités des immunosuppresseurs : bilans biologiques, interactions avec les aliments...
 - o Gestion de son traitement

- o Risque infectieux et situations particulières : reconnaissance des médicaments prescrits pour le protéger des infections opportunistes, réflex à avoir en cas de forte chaleur ou de vomissements.
- La fin de l'entretien permet au pharmacien de rappeler l'importance de l'observance et de la communication et de l'avertir sur les points qui pourraient être abordés lors de sa prochaine venue

La satisfaction du patient est ensuite évaluée à l'aide d'un questionnaire (*annexe 13*).

A la suite de cet entretien, le pharmacien rédige un compte-rendu qui sera incrémenté au dossier médical du patient, sur ORBIS®. Pour cela, nous avons rédigé un document « type » qui permettra au pharmacien d'être guidé lors de la rédaction (*annexe 14*). Ce document résume les notions abordées avec le patient et les informations à retenir : présence d'effets indésirables, problème d'observance... Il permet également de renseigner les interventions pharmaceutiques qui auraient pu être réalisées suite à l'analyse de l'ordonnance en amont de l'entretien.

Tout comme l'entretien en hospitalisation, un courrier de synthèse est ensuite rédigé et envoyé à la pharmacie d'officine du patient, en lui fournissant la fiche réflexe sur les interactions médicamenteuses et un questionnaire de satisfaction.

Premières données ressortant des entretiens réalisés en hospitalisation :

Depuis Janvier 2020, l'équipe pharmaceutique a rencontré 9 patients néo-greffés, juste avant leur première sortie d'hospitalisation post-greffe.

Le temps moyen pour la préparation de l'entretien est de 18,8 minutes : il s'agit de récupérer l'ordonnance remise au patient à sa sortie, ainsi que les documents nécessaires à l'entretien et réaliser l'analyse de niveau 3 de la prescription. L'entretien dure en moyenne 18,8 minutes $\pm$ 7,5 et la rédaction de l'avis pharmaceutique dans ORBIS® dure en moyenne 15 minutes.

Des nouvelles interrogations non identifiées préalablement ont été posées sur le suivi des concentrations sanguines des immunosuppresseurs. Dans ce contexte, un nouvel outil a été créé permettant d'expliquer la notion de sur-dosage, sous-dosage et les risques de chacune de ces situations.

3.3. Analyse des séjours d'HDJ et des consultations

Du 1^{er} Mars 2020 (date d'entrée en vigueur des nouvelles instructions liées aux financements des séjours d'HDJ) au 31 décembre 2020, l'extraction des données du PMSI a identifié 91 séjours ambulatoires en lien avec 29 patients greffés pulmonaires.

Parmi ces séjours, 64,8% (n=59) concernaient des séjours de dermatologie pour la réalisation de séances de photo-chimiothérapie extra-corporelle (=PCE), pour un total de 8 patients. Les séances de PCE sont prescrites chez les patients greffés pulmonaires en situation de rejet se manifestant par une bronchiolite oblitérante (= rejet chronique). Ces séjours n'étaient pas concernés par la gradation puisqu'ils étaient étiquetés comme des « séances » et donc directement valorisés au GHS « plein tarif ».

Sur les 91 séjours sans nuitée identifiés, 35,2% (n=32) concernaient des séjours de pneumologie pour un total de 23 patients.

Parmi les séjours de pneumologie, 37,5% (n=12) de ces séjours correspondaient au groupe homogène de malade (=GHM) « chimiothérapie pour affection non tumorale, en séance » correspondant à la réalisation de cure d'immunoglobulines dans un contexte d'hypogammaglobulinémie induite par les médicaments immunosuppresseurs. Alors qu'un séjour correspondait au GHM « séjours comprenant une endoscopie bronchique, en ambulatoire » et nécessitait la réalisation d'une anesthésie pour effectuer un lavage bronchoalvéolaire. Ces séjours n'étaient pas concernés par la gradation puisqu'ils étaient valorisés au GHS « plein tarif ».

Seulement 19 séjours de pneumologie étaient concernés par une possible gradation. Cependant, l'analyse de ces différents séjours a permis d'observer qu'ils étaient tous valorisés au GHS « plein tarif » puisque plus de trois interventions étaient réalisées au cours de ces séjours (n=18).

Ces séjours concernaient des hospitalisations pour la réalisation d'un bilan annuel. Au cours de ces HDJ, un examen clinique était réalisé par le médecin et était associé à un examen des fonctions respiratoires dans 94,8% (n=18) des cas. Un bilan biologique (n=17), microbiologique (n=16), un test à la marche (n=14) et un scanner thoracique (n=14) étaient fréquemment réalisés au cours de ces séjours. D'autres examens plus spécifiques étaient parfois réalisés : échographie trans-thoracique (n=7), ostéodensitométrie (n=6), échographie abdominale (n=3), test d'effort (n=4), test au monoxyde de carbone (n=3) ou une consultation ORL (n=1).

Dans un cas, le motif « contexte ou surveillance particulière » a été renseigné, permettant la valorisation du séjour au GHS « plein tarif ».

Nous avons résumé dans le *tableau 5*, le tarif des GHM des séjours ambulatoires concernant la prise en charge des patients greffés pulmonaires pour l'année 2020.

Tableau 5 – Tarifs de l'année 2020 des GHM "greffe pulmonaire " en fonction du GHS

Libellé des GHM séjours ambulatoires	Tarif intermédiaire	Plein tarif
Suivi de greffe pulmonaire	326 €	791,5 €
Autres symptômes et motifs de recours aux soins de la CMD23 (Ex : rééducation)	326 €	658,2 €
Exploration et surveillance pour affections de l'appareil respiratoire	326 €	661,7 €

Sur une période de un mois, nous avons demandé à l'un des pneumologues spécialisés en transplantation pulmonaire d'analyser les consultations des patients TP. Par mois, ce sont entre 20 et 25 consultations de patients (hors mucoviscidose) greffés pulmonaires qui sont réalisées par l'équipe médicale.

L'analyse des consultations a été réalisée en Mars 2021. Le médecin a rencontré, sur cette période, 15 patients greffés pulmonaires. D'autres patients, essentiellement greffés pour une mucoviscidose, sont venus en consultation sur cette période mais ont rencontré un autre médecin spécialisé en transplantation et ne sont donc pas entrés dans cette analyse.

Sur les 15 consultations réalisées, deux tiers concernaient des patients greffés depuis plus d'un an. Au cours de leur rendez-vous, une spirométrie et une surveillance des constantes étaient réalisées.

Sur cette période, cinq patients TP depuis moins d'un an ont été rencontrés par la pneumologue. Au cours de ces consultations, une spirométrie et la surveillance des constantes étaient systématiquement réalisées. Selon les cas, le patient pouvait être amené à rencontrer l'une des infirmières coordonnatrices du service, une diététicienne ou un kinésithérapeute.

La consultation des patients greffés depuis moins d'un an abouti régulièrement à des modifications thérapeutiques (exemples : changement de posologie des immunosuppresseurs, ajout de médicaments pour prendre en charge des effets indésirables...).

4. Discussion

L'objectif principal de notre travail était d'intégrer le pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients TP en effectuant dans un premier temps un état des lieux des connaissances et attentes des patients, puis en repérant les moments clés dans le parcours patient nécessitant une démarche éducative et enfin en rédigeant les outils nécessaires à cette nouvelle activité pharmaceutique.

Les patients interrogés dans la première partie de notre travail, étaient âgés en moyenne de 48,2 ans au moment de la transplantation, en majorité des hommes (60%). L'indication principale à la greffe pulmonaire dans notre cohorte était la BPCO (33,3%).

Ces caractéristiques sont similaires aux données publiées par l'Agence de la biomédecine en 2019, puisque les hommes représentaient 55% des transplantations pulmonaires, l'âge moyen était de 49,1 ans et la BPCO concernait 36% des indications à la greffe pulmonaire (7).

La seule différence observée par rapport aux données nationales, concerne les patients greffés pour une mucoviscidose qui représente la 2^e indication dans notre cohorte devant la fibrose et les pathologies interstitielles, alors que les données communiquées par l'agence de la biomédecine indiquent l'inverse.

Dans le cadre de notre état des lieux, la majorité des patients interrogés (60%) présentait sur leur ordonnance une triple association d'immunosuppresseurs : un anticalcineurine, un antimétabolite et un corticoïde. A ce jour, il n'existe pas de recommandation officielle quant à la stratégie immunosuppressive à mettre en place en post-greffe pulmonaire. Cependant, ce pourcentage correspond aux données publiées par l'ISHLT en 2019, qui rapporte que cette même association représentait 60% des ordonnances des patients greffés pulmonaires, un an après la greffe.

Ainsi, si l'on se réfère aux caractéristiques patients et aux stratégies médicamenteuses utilisées en prévention des rejets de greffe, il semblerait que la population interrogée dans le cadre de cet état des lieux soit un bon reflet de la cohorte nationale.

L'état des lieux réalisé, au cours de notre travail, a permis de mettre en évidence un défaut de connaissance des traitements immunosuppresseurs puisque seulement 36% des patients reconnaissent l'ensemble des médicaments sur leur ordonnance utilisés en prévention du rejet de greffe. Les corticoïdes semblent être la classe thérapeutique posant le plus problème, puisque 60% des patients interrogés ne les citent pas comme médicament utilisé pour leur

action immunosuppressive. *S. Glock*, dans le cadre de son travail de thèse réalisé au sein d'une pharmacie d'officine, a également identifié que seulement un patient sur deux transplantés citait les corticoïdes comme des médicaments immunosuppresseurs. Cela est également le cas dans d'autres indications comme le montre *N. Bouhaoui*, en médecine interne, qui a identifié que le rôle de cette classe thérapeutique n'était pas maîtrisé par les patients (72)(73). On pourrait expliquer ce défaut de connaissance chez les patients TP par le fait que les corticoïdes sont des médicaments ne nécessitant pas de dosage biologique spécifique. De plus, cette classe thérapeutique pouvait être déjà présente sur l'ordonnance de certains patients avant la transplantation (exemple : traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse).

De plus, notre travail a permis de mettre en évidence des difficultés de compréhension concernant l'alimentation. En effet, il ressort clairement une confusion entre les aliments interagissant avec les médicaments d'un point de vue pharmacocinétique et ceux à éviter du fait du risque infectieux (exemple : les aliments crus). L'interaction du pamplemousse avec les médicaments semble assimilée puisque 93% des patients l'ont cité. En revanche, 2 patients sur 3 citent également le kiwi comme pouvant interagir avec les traitements prescrits en prévention du rejet ce qui est inexact. Effectivement, le kiwi n'interagit pas avec les CYP450 mais il peut être porteur d'*Aspergillus* au niveau de sa peau duveteuse et donc être à l'origine d'infections fongiques (74). La notion de régime alimentaire, avec certains aliments à éviter, semble assimilée par les patients mais les raisons de ces restrictions semblent encore difficiles à comprendre. De plus, l'alimentation a été citée par 6 patients, comme une situation leur posant problème. Dans ce contexte, un point spécifique sur les aliments pouvant entraîner des sur-dosages ou des sous-dosages a été ajouté aux outils remis au patient à destination des professionnels de santé.

Notre état des lieux a montré qu'une grande majorité des patients interrogés (70%) avait déjà oublié de prendre leur traitement, et le PROGRAF® (Tacrolimus) était la molécule la plus citée par les patients. Néanmoins, la fréquence exacte de ces oublis n'a pas été quantifiée par un score ce qui nous aurait permis d'être plus précis sur ce point. Il s'agit là d'une limite à notre étude. Cependant, cela nous a montré une tendance et la nécessité d'insister sur l'observance lors des entretiens. Les problèmes d'observance des immunosuppresseurs chez les patients TP représentent la première cause de rejet de greffe (61)(62). De ce fait, nous avons ajouté le score de GIRERD pour le suivi des patients qui seront vus en consultation ou

HDJ. De plus, 70% des patients interrogés affirment ne pas connaître la conduite à tenir en cas d'oubli. En septembre 2021, l'Agence de Presse Médicale (APM) a publié les résultats d'une enquête à l'initiative de Renaloo sur 852 patients dont 3,9% de TP, sur les anti rejets. Cette enquête rapporte que 62,6% des patients ont déjà oublié de prendre un médicament et que plus de 40% des patients ne savent pas comment agir dans cette situation, alors que 28% des patients considèrent leur traitement anti-rejet comme contraignant (75). Ainsi lors des entretiens pharmaceutiques durant la première année suivant la greffe, un focus sera réalisé sur ce point précis.

Notre travail a montré qu'un patient sur trois ressent le besoin d'approfondir différents points sur son traitement médicamenteux (rôle des médicaments, mécanismes d'actions...), ou sur des situations avec lesquelles il n'est pas à l'aise comme l'alimentation et les voyages. Ces résultats montrent que certains patients sont demandeurs d'informations complémentaires afin de mieux maîtriser leur prise en charge et de moins appréhender certaines situations. Les résultats publiés par l'APM montrent que seulement un patient sur deux en transplantation d'organe a déjà bénéficié de séances d'ETP. Globalement, les patients interrogés estimaient manquer d'informations concernant leur prise en charge (75).

D'après la littérature, les ordonnances des patients TP comptaient en moyenne une quinzaine de médicaments (76). Or, la polymédication est le principal facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse (77). Les activités du pharmacien clinicien ont fait leur preuve en matière de réduction de la iatrogénie, notamment grâce à ses interventions pharmaceutiques. De leur côté, *Chung et al* qui se sont intéressés aux connaissances des patients vis-à-vis de leurs traitements chroniques, ont montré que plus le nombre de médicaments prescrits était important, moins bien ils étaient identifiés par les patients (78).

En lien avec ce que nous avons rapporté ci-dessus, *Bizouard et al* ont retrouvé un lien significatif entre les connaissances et l'observance des patients. Une meilleure connaissance sur leurs traitements (indications, posologies) et leur pathologie permettrait d'améliorer l'observance des patients (79).

Notre travail a montré que les patients sont sensibilisés sur le fait que les médicaments présents sur leur ordonnance ne peuvent pas être arrêtés sans avis médical. En revanche, 27% des patients affirment avoir déjà eu recours à l'automédication. L'enquête publiée par l'APM montre que 66% des patients affirment être bien informés sur les médicaments à éviter, en

revanche 38% des patients concernés par la prise de compléments alimentaires signalent ne pas avoir été informés sur ceux à éviter (75).

Les entretiens réalisés dans le cadre de notre étude ont montré que le rôle du pharmacien hospitalier est méconnu par les patients. Aucun patient interrogé n'a cité le pharmacien clinicien comme un interlocuteur privilégié concernant leur traitement. Les infirmières sont de loin les interlocutrices privilégiées puis le pneumologue et enfin le médecin traitant et le pharmacien d'officine. Ce résultat confirme les données bibliographiques qui montrent que la disponibilité du pharmacien hospitalier n'est pas connue par les patients (80).

Les données de l'agence de biomédecine montrent que le nombre de transplantations pulmonaires ne cesse d'augmenter au fil des années, augmentant ainsi la cohorte de patient à suivre en post-greffe. Cela devrait également s'accroître dans notre centre car depuis peu les patients du CHU de Montpellier sont greffés sur Toulouse. De plus notre établissement fait actuellement l'acquisition d'une machine *d'ex vivo perfusion*. Ce dispositif, qui devrait faire son apparition au CHU de Toulouse en 2022, permet une évaluation objective des paramètres d'acceptabilité et de la qualité des greffons, après une phase de perfusion et de ventilation *ex-vivo*. Les poumons sont perfusés avec une solution contenant de l'oxygène, des protéines et des nutriments permettant aux médecins d'évaluer le greffon. Cette technique pourra permettre d'accepter des greffons en provenance de donneurs dit « marginaux » ou décédés après arrêt circulatoire dans le cadre d'un arrêt ou d'une limitation des thérapeutiques (= catégorie III de Maastricht) (81).

Depuis 2020, une nouvelle indication à la greffe pulmonaire a fait son apparition en France : la pneumopathie à SARS-CoV-2. Au sein de notre établissement, un patient a déjà bénéficié d'une greffe dans cette indication. Selon l'évolution de l'épidémie, on pourrait s'attendre à voir le nombre de transplantation augmenter dans cette indication dans les années à venir (82).

Ainsi, il faut s'attendre à une augmentation du besoin d'éducation médicamenteuse dans cette population qui bénéficie d'un traitement à vie.

C'est dans ce contexte et suite aux résultats de notre étude, que nous avons opté en lien avec l'équipe médicale et soignante pour l'intervention du pharmacien à différents temps :

- Lors la première sortie du patient après sa greffe puisque comme notre état des lieux a pu le montrer, les connaissances des patients tendent à s'améliorer avec le temps.

- En HDJ ou en consultation, pour les patients greffés depuis moins d'un an qui sont plus à risque de rejet et d'infection, et ponctuellement à la demande de l'équipe médicale lors de l'ajout par exemple d'un nouveau médicament sur l'ordonnance. En effet, *Partovi et al* ont montré que l'intervention du pharmacien permettait d'améliorer les connaissances des patients à court-terme d'où la nécessité de faire des entretiens réguliers (43). Alors que, *Fanello et al* ont montré que l'introduction récente d'un médicament semblait augmenter le risque de méconnaissance (83).

Le circuit défini, suite à ce travail, devra probablement être réévalué en fonction de cette augmentation d'activité prévisible et du temps pharmacien disponible pour répondre à la demande. A ce jour, il n'y a pas de temps pharmacien dédié spécifiquement à cette activité. L'équipe pharmaceutique intègre ces nouvelles missions dans leur routine quotidienne (en moyenne environ une heure par entretien patient). De plus, cela nécessite une certaine expérience, une vision transversale et des connaissances étendues puisque la prise en charge de ces patients ne se limite pas qu'aux fonctions respiratoires. C'est pourquoi, à ce jour cette mission est confiée uniquement aux pharmaciens assistant spécialiste et praticien du pôle clinique des voies respiratoires.

Notre travail a également montré que l'intervention du pharmacien clinicien en HDJ n'aurait pas d'impact financier direct, malgré les nouvelles instructions relatives à la facturation de ces séjours. Actuellement, la présence de plus de trois intervenants ou interventions durant ces séjours permet leur facturation au GHS « plein tarif ». En revanche, ce travail a montré que la coche « surveillance particulière/contexte patient » était peu souvent utilisée pour la valorisation de ces séjours, alors que ces patients, du fait de leur statut de greffés, pourraient bénéficier de cette justification. Cependant, certaines consultations pourraient basculer en HDJ avec l'interventions de plus de trois professionnels.

Une fois ce circuit identifié, différents outils ont été rédigés. Des trames ont été élaborées afin de faciliter les entretiens en hospitalisation, en HDJ ou en consultation. Nous avons créé ces documents à partir de trois points ressortant des entretiens réalisés dans le cadre de notre état des lieux : la prévention du rejet de greffe et des infections, l'importance de l'observance et des règles hygiéno-diététique. Actuellement, il n'existe pas de recommandation officielle relative à la prise en charge de ses patients greffés pulmonaires et à leurs suivis, nous nous sommes donc appuyés essentiellement sur des données issues d'études cliniques et d'activités d'éducation thérapeutique dans les autres greffes d'organes solides, notamment rénale.

Par ailleurs, au sein de notre établissement, une étude clinique (GREPH : Greffes et parcours Pharmacien) est actuellement en cours chez les patients greffés rénaux et hépatiques au sein du pôle Urologie-Néphrologie-Transplantation. Ce travail a pour objectif de mettre en place un plan pharmaceutique personnalisé chez ces patients afin d'évaluer son intérêt et son impact sur l'adhésion thérapeutique, les complications liées à la greffe et les connaissances des patients vis-à-vis des médicaments et des règles hygiéno-diététiques. Nous suivrons attentivement les résultats de cette étude, afin de voir si ce plan pharmaceutique personnalisé peut être transposé à la transplantation pulmonaire.

Au cours des entretiens, nous avons choisi d'utiliser le principe de « photo-expression » pour les rendre plus ludiques, laisser le patient s'exprimer sur des thématiques qui lui parlent et ainsi favoriser les échanges. Le principe de photo-expression est régulièrement utilisé dans des programmes d'ETP. Cela peut permettre d'aborder des thématiques, comme les troubles de l'humeur souvent retrouvés chez les patients transplantés. En effet, les patients greffés ont des difficultés à parler de l'impact de leur traitement sur leur vie intime et sur leur comportement. L'APM rapporte que 65% des patients transplantés présentent des troubles du sommeil, 50% des troubles de l'humeur et plus de 20% des patients rapportent un impact sur leur vie de famille, sociale ou intime (75). Ces images pourraient être un levier pour aborder ces thématiques. En revanche, ce principe pourrait ne pas être adapté à tous les patients puisque cela implique que le patient décide de s'impliquer dans sa prise en charge et d'évoquer de lui-même une situation particulière (84).

Nous avons pris la décision d'évaluer l'observance, uniquement pour les patients rencontrés en HDJ ou en consultation puisque seuls les patients néo-greffés seront rencontrés en hospitalisation. L'observance sera évaluée en utilisant le score de GIRERD, associé à l'analyse des concentrations résiduelles d'immunosuppresseurs. Cette association de méthodes directes et indirectes permettra d'évaluer les différentes composantes de l'observance et de s'affranchir des inconvénients de chacune des méthodes (59). Le recueil de données sur l'observance des patients nous permettra d'envisager un suivi et d'évaluer l'impact de nos entretiens dans une future étude.

Dans le cadre de notre travail, nous avons également rédigé différents questionnaires de satisfaction qui seront proposés aux patients et aux pharmacies d'officine. Selon les retours, il n'est pas exclu de devoir modifier notre organisation afin de s'adapter aux demandes des patients et des professionnels de santé sur ces entretiens.

A la suite de l'entretien avec le patient, le pharmacien rédigera un avis spécialisé ou un compte rendu d'HDJ qui sera ajouté au dossier informatique du patient. De ce fait, nous avons rédigé la trame de ces documents qui devront être complétés par le pharmacien ayant rencontré le patient. Cela permet une rédaction standardisée de l'avis pharmaceutique et représente un gain de temps. Cependant, elle devra être adaptée à chaque patient.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses chez les patients greffés et les exposent à des complications (exemples : rejet de greffe, risque infectieux, effets indésirables...). Nous avons donc rédigé une « fiche réflexe » pour sensibiliser le patient et les professionnels de santé. Ce document sera remis au patient lors de la première sortie d'hospitalisation après sa greffe, sous format de poche ce qui lui permettra de le garder avec lui et de le présenter à tout professionnel de santé qu'il rencontre. Dans notre étude, neuf patients identifient le pharmacien de ville comme interlocuteur privilégié. Dans ce contexte et afin de renforcer le lien ville-hôpital, ce document sera transmis systématiquement à la pharmacie de ville de chaque patient rencontré, par messagerie sécurisée, par le pharmacien hospitalier.

Cette « fiche réflexe » est une liste non exhaustive des médicaments pouvant interagir avec les médicaments immunosuppresseurs par un mécanisme pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Afin qu'il reste lisible, nous avons fait le choix d'y faire apparaître uniquement les médicaments modifiant la concentration sanguine des immunosuppresseurs d'un facteur 2 au minimum, c'est-à-dire des inhibiteurs et des inducteurs dits « puissants » ou « modérés » (85). Il s'agit d'une liste figée, qui nécessitera d'être mise à jour régulièrement au gré de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques. L'objectif de ce document est de sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à l'ajout d'un médicament et de leur fournir les réflexes à avoir en cas de doute ; c'est pourquoi les coordonnées des personnes à contacter y ont été ajoutées.

Dans le cadre de notre étude, en s'intéressant de plus près aux résultats des connaissances, nous avons observé que les patients greffés pour une mucoviscidose semblent avoir une meilleure compréhension de leur prise en charge thérapeutique. Sur les cinq patients atteints de mucoviscidose interrogés, quatre reconnaissent 100% des médicaments immunosuppresseurs sur leur ordonnance ou des modalités de prises.

Ces patients ont déjà appris à vivre avec une maladie chronique depuis leur enfance. Ils ont déjà été sensibilisés sur la prise de nombreux médicaments et ont déjà bénéficiés d'actions éducatives au sein des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

(CRCM). En revanche, les patients greffés dans une autre indication ne prennent généralement peu de médicaments avant la greffe, si ce n'est ceux permettant de prendre en charge leur pathologie respiratoire ou d'autres comorbidités. De ce fait, leur expérience dans la gestion des traitements est plus limitée et ils peuvent se retrouver démunis en post-greffe face à une prise en charge médicamenteuse complexe, lourde et contraignante. Dans notre travail, nous n'avons pas adapté les entretiens à l'indication de la greffe pulmonaire. A distance, il sera nécessaire de vérifier si cette tendance se confirme et adapter si nécessaire l'entretien aux patients atteints de mucoviscidose.

D'un point de vue méthodologique, la première partie de notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude descriptive, qui peut comporter différents types de biais comme un biais de sélection représentant une erreur systématique liée à la méthode de sélection de la population étudiée. La cohorte de patients ayant participé à notre état des lieux pourrait ne pas être représentative de l'ensemble des patients TP du CHU, qui compte à ce jour environ 150 patients suivis. Cependant la population interrogée, d'après les données décrites, semble se rapprocher au plus près de la population générale greffée pulmonaire.

Le choix d'effectuer une étude descriptive nous a permis d'avoir un reflet des connaissances et des besoins des patients à un instant donné, cependant ces données sont susceptibles d'évoluer au gré de l'évolution des recommandations et du contexte patient.

Une autre limite est liée à l'utilisation de données recueillies à partir des questionnaires renseignés par les externes et les internes en pharmacie. En effet, bien que ce recueil ait été standardisé, il existait forcément des biais d'information, notamment du fait que le recueil ait été réalisé par plusieurs professionnels de santé et du fait qu'il ait été réalisé en partie à l'aide des données déclaratives des patients, en plus du dossier médical. Certaines questions ont pu être mal comprises et induire une réponse qui n'était pas le reflet de la pratique du répondant. Ce biais peut nous avoir conduit à sur-estimer ou sous-estimer certaines réponses. Cependant, afin de limiter ce biais d'information un point avec l'externe en pharmacie était systématiquement fait par le pharmacien avant et après l'entretien afin d'éclaircir et de préciser certains points.

De plus, dans le cadre de notre travail, l'observance des patients a été évaluée sans utiliser de questionnaire officiel. Nous avons utilisé des questions ouvertes pour laisser la parole au patient ce qui pourrait avoir sous-estimé les problèmes d'observance. Nous n'avons pas

interrogé précisément les patients sur la fréquence des oublis de prises. De ce fait, l'évaluation de l'observance des patients interrogés manque de précision.

A ce jour, seul les entretiens de sortie après la greffe ont été initiés. En effet, nous n'avons pas pu réaliser d'entretiens en HDJ ou en consultation avant la date de la thèse. La situation sanitaire de 2020 et 2021, liée à l'épidémie SARS-CoV-2, a modifié les priorités et a demandé une adaptation quotidienne, notamment en pneumologie, des équipes soignantes et médicales. Pendant certaines périodes de confinement, il y a eu une diminution du nombre de patients greffés pulmonaires en consultation, du fait de leur statut de patient à risque. Depuis quelques semaines, ces patients sont de retour en HDJ pour la réalisation de cure d'anticorps monoclonaux Casirivimab/Imdevimab en prophylaxie de la COVID-19, ce qui laisse peu de place à l'éducation médicamenteuse. Cependant, dès que la situation sanitaire permettra une reprise des activités hospitalières habituelles, nous débiterons l'intégration du pharmacien sur le versant ambulatoire de la prise en charge des patients TP.

En dehors de ces limites, notre travail présente également certaines forces. Le recueil de données effectué dans le cadre de notre état des lieux, nous a permis d'être représentatif de la population nationale greffée pulmonaire. L'équipe médicale et soignante n'avait pas été informée longtemps en amont de la participation de leur patient à cet état des lieux, ce qui a limité les modifications ou le renforcement des informations avant notre entretien. De ce fait, les réponses fournies par les patients étaient un bon reflet de la réalité.

Le fait de s'intéresser au parcours patient a rendu ce travail multidisciplinaire permettant ainsi de collaborer avec différents professionnels de santé (pneumologue, médecin du département de l'information médicale) mais également avec les membres de l'équipe paramédicale et notamment les infirmières coordinatrices. En plus de renforcer la collaboration entre les différentes personnes impliquées dans la prise en charge des patients TP, ce travail nous a également permis de prendre en compte des problématiques et points de vue dont nous n'avions pas connaissance au niveau de la pharmacie. Ces échanges réguliers ont été bénéfiques et nous ont aidé à éclaircir plusieurs éléments, notamment sur les stratégies thérapeutiques, le plan clinique et sur la prise en charge en ambulatoire de ces patients qui n'était, jusqu'alors, peu connus par les pharmaciens. Le bénéfice d'un travail multidisciplinaire a notamment été étudié en transplantation rénale, et a montré son importance dans l'optimisation médicamenteuse de ces patients, notamment grâce à l'instauration d'un lien de confiance entre le médecin et le pharmacien (53)(54)(55).

Une fois le circuit mis en place, il sera nécessaire de procéder à une nouvelle évaluation afin d'apprécier l'impact de notre intervention sur les connaissances et l'observance des patients et éventuellement sur l'impact clinique (exemples : diminution du nombre de rejet et d'hospitalisations pour une infection, impact sur les concentrations sanguines des immunosuppresseurs, impact sur les interactions médicamenteuses...).

A notre connaissance, très peu de centre, si ce n'est l'équipe pharmaceutique de Grenoble qui nous a ouvert ses portes au début de notre travail, ont actuellement défini un tel circuit d'entretien pharmaceutique en transplantation pulmonaire. Cette nouvelle organisation permettra également de répondre aux orientations définies par le pôle pharmacie selon les exigences du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES). En effet, elle permettra de réaliser de la conciliation de sortie ciblée sur les patients TP, de renforcer le lien ville-hôpital et de déployer une présence pharmaceutique en HDJ et en consultation. L'objectif étant de fournir aux patients des informations sur d'éventuelles modifications de leurs ordonnances, des consignes de suivies ou toutes autres données relatives à leur prise en charge, tout en s'assurant du bon niveau de compréhension des patients (86).

5. Conclusion et Perspectives

La vision transversale du pharmacien clinicien fait de lui un professionnel de santé qui a toute sa place dans le parcours de soin des patients transplantés pulmonaires.

La prise en charge de ces patients est complexe puisqu'elle impose au patient l'administration de nombreux médicaments à vie, associée à des règles hygiéno-diététiques strictes. Afin d'être optimale, elle doit se faire de façon globale, personnalisée et pluridisciplinaire avec une approche thérapeutique mais également psychologique, sociale, nutritionnelle et fonctionnelle.

Chez le patient transplanté pulmonaire, la iatrogénie médicamenteuse augmente le risque de complications post-greffe, tout comme les problèmes d'observance qui représentent la première cause de rejet. Ce travail réalisé chez l'adulte au CHU de Toulouse, a notamment montré la nécessité d'approfondir l'éducation médicamenteuse.

Les résultats obtenus nous ont conduit à élaborer un nouveau circuit impliquant le pharmacien clinicien dans le parcours de soin de ces patients. Pour assurer cette nouvelle activité, nous avons élaboré différents outils permettant de guider au mieux le pharmacien dans la réalisation d'entretiens, de prévenir les risques évitables de iatrogénie en sensibilisant le patient et les professionnels de santé aux interactions médicamenteuses et de renforcer le lien ville-hôpital.

Les résultats de notre étude couplés à une volonté de l'équipe médicale et soignante, nous encouragent à poursuivre notre démarche. C'est pourquoi, dès 2022, lorsque la situation sanitaire le permettra, le pharmacien clinicien aura toutes les clés en main pour débiter les entretiens en HDJ ou en consultation, en plus des entretiens de sortie.

A l'aube de nouvelles instructions relatives à la facturation des séjours sans nuitée, notre travail a montré que l'intégration du pharmacien en HDJ n'aurait pas d'impact financier direct. *A posteriori*, des études complémentaires interventionnelles évaluant l'impact clinique et financier indirect à long terme sont nécessaires. L'objectif sera d'évaluer l'impact de nos interventions sur les rejets de greffes, les taux d'hospitalisation, le maintien des résiduelles d'immunosuppresseurs en zone cible et les effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quétant S, Rochat T, Pison C. Résultats de la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir.* oct 2010;27(8):921-38.
2. Dessables F. La transplantation pulmonaire: avant, pendant et après... — Bénéfices de la transplantation pulmonaire et de la réadaptation. *Réanimation.* janv 2011;20(S2):500-6.
3. Knoop C, Rondelet B, Dumonceaux M, Estenne M. Complications non chirurgicales de la transplantation pulmonaire. *Rev Pneumol Clin.* 1 févr 2010;67(1):28-49.
4. Analyse pharmaceutique [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/analyse-pharmaceutique>
5. Transplantation pulmonaire | Hôpital Erasme [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/services-de-soins/services-multidisciplinaires/transplantation/transplantation-pulmonaire>
6. Pavec JL, Savale L. Indications et bénéfices de la transplantation pulmonaire en super-urgence en France. *MISE AU POINT.* :5.
7. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
8. Liste des établissements autorisés par les Agences de santé à pratiquer les activités de greffes d'Organes au 05/08/2021.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/liste_ets_autorises_greffe_oc_050821.pdf
9. Roux A, Beaumont-Azuar L, Hamid AM, De Miranda S, Grenet D, Briend G, et al. High Emergency Lung Transplantation: dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transpl Int.* sept 2015;28(9):1092-101.
10. Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2009;26(6):639-53.
11. Angleviel L. Intégration des technologies de l'information et des communications dans un programme d'éducation thérapeutique des patients en transplantation pulmonaire : application mobile « Greate ». 20 janv 2016;77.
12. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2019;38(10):1042-55.
13. SIMULECT 10 mg pdre/solv p sol inj perfusion [Internet]. VIDAL. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simulect-10-mg-pdre-solv-p-sol-inj-perfusion-20696.html>
14. Bagheri H. Médicaments et cicatrisation. *Rev Francoph Cicatrisation.* 1 mars 2018;2(2):22-5.
15. Masson E. Efficacité de l'évérolimus sur les infections et maladies à cytomégalo virus en transplantation pulmonaire, une étude de cohorte [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/1194793>

16. AFINITOR 10 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/afinitor-10-mg-cp-94753.html>
17. Cilia A, Costa N, Durand A, Pisano P. Intérêt du suivi thérapeutique du mycophénolate mofétil. 2002;16:7.
18. CELLCEPT 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cellcept-500-mg-cp-pellic-3453.html>
19. CERTICAN 0,1 mg cp dispers [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/certican-0-1-mg-cp-dispers-65057.html>
20. CORTANCYL 1 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cortancyl-1-mg-cp-4499.html>
21. MYFORTIC 180 mg cp gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/myfortic-180-mg-cp-gastroresis-127294.html>
22. PROGRAF 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-0-5-mg-gel-13813.html>
23. RAPAMUNE 0,5 mg cp enr [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rapamune-0-5-mg-cp-enr-100507.html>
24. SANDIMMUN 50 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sandimmun-50-mg-ml-sol-diluer-p-perf-14746.html>
25. SOLUPRED 20 mg cp efferv [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/solupred-20-mg-cp-efferv-15219.html>
26. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant. 1 oct 2015;34(10):1244-54.
27. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 août 2016;63(4):e1-60.
28. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mai 2018;24 Suppl 1:e1-38.
29. Roman S, Philit F, Tronc F, Mornex JF, Mion F. CO.82 Reflux gastro-œsophagien et troubles de la motricité œso-gastrique après transplantation pulmonaire. Gastroentérologie Clin Biol. 1 mars 2009;33(3, Supplément 1):A142.
30. Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications médicales. Rev Mal Respir. 1 avr 2010;27(4):365-82.
31. Pavec et al. - Bronchiolite oblitérante post- transplantation pul.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19767.pdf>

32. HAS - Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés .pdf [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/asplong.pdf>
33. carnet_transplantation_pulmonaire.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://www.erasme.ulb.ac.be/sites/default/files/files/documents/2016/carnet_transplantation_pulmonaire.pdf
34. Hansel-Esteller S, Castet-Nicolas A. De la recherche clinique à la pharmacie clinique. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 6 sept 2021]. p. 29-40.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000049>
35. La pharmacie clinique - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-pharmacie-clinique>
36. 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. 1 mars 2019;54(1):56-63.
37. Instruction n° DGOS/PF2/49 du 19 février [Internet]. studylibfr.com. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4554158/instruction-n°-dgos-pf2-49-du-19-février>
38. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. oct 2005;18(10):1121-33.
39. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2009;9(11):2597-606.
40. Sam S, Guérin A, Rieutord A, Belaiche S, Bussi res J-F. Roles and Impacts of the Transplant Pharmacist: A Systematic Review. Can J Hosp Pharm. oct 2018;71(5):324-37.
41. Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, Kaiser TE, Taber DJ, Tichy EM, et al. Evolution of the Role of the Transplant Pharmacist on the Multidisciplinary Transplant Team. Am J Transplant. 2011;11(8):1576-83.
42.  ducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Ob s t . mars 2009;4(1):39-43.
43. Partovi N, Chan W, Nimmo CR. Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. Can J Hosp Pharm. avr 1995;48(2):72-8.
44. Lexique de Pharmacie Clinique [Internet]. SFPC. 2021 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/lexique-de-pharmacie-clinique/>
45. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante
46. Renaudin P, Boyer L, Esteve M-A, Bertault-Peres P, Auquier P, Honore S. Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. déc 2016;82(6):1660-73.

47. Maldonado AQ, Weeks DL, Bitterman AN, McCleary JA, Seiger TC, Carson RW, et al. Changing transplant recipient education and inpatient transplant pharmacy practices: a single-center perspective. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mai 2013;70(10):900-4.
48. Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B, et al. Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant.* avr 2012;26(2):E149-157.
49. Ordoscopie D. Pharmacie clinique : le cadre légal en France [Internet]. Ordoscopie.fr. 2018 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://ordoscopie.fr/pharmacie-clinique-le-cadre-legal-en-france/>
50. Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse selon la SFPC [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/docs/tableau2-intervention.pdf>
51. Description des interventions pharmaceutique selon la SFPCpdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/docs/tableau1-probleme.pdf>
52. Musgrave CR, Pilch NA, Taber DJ, Meadows HB, McGillicuddy JW, Chavin KD, et al. Improving transplant patient safety through pharmacist discharge medication reconciliation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13(3):796-801.
53. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT. Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethn Dis.* 2002;12(3):392-7.
54. Chisholm MA, Spivey CA, Mulloy LL. Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juill 2007;64(14):1506-12.
55. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant.* oct 2001;15(5):330-6.
56. L'observance thérapeutique : déterminants et modèles théoriques - EM consulte [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66775/l-observance-therapeutique-determinants-et-modeles>
57. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399198000871>
58. LAMOUROUX A, MAGNAN A, VERVLOET D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Compliance Obs Ou Adhésion Thérapeutique Quoi Parlons-Nous.* 2005;22(1):31-4.
59. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Ann Pharm Fr.* 1 mars 2013;71(2):135-41.
60. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 27 mars 2009;87(6):839-47.

61. Masson E. Technologies de l'information et de la communication pour la prise en charge et le suivi des patients transplantés pulmonaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/902449/article/technologies-de-l-information-et-de-la-communicati>
62. L'observance des traitements : Un défi aux politiques de santé – Fondation Concorde [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fondationconcorde.com/lobservance-des-traitements/>
63. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. JAMA. 18 déc 2018;320(23):2461-73.
64. INSTRUCTION N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/Finances-FHF-Data/Facturation/INSTRUCTION-N-DGOS-R1-DSS-1A-2020-52-du-10-septembre-2020-relative-a-la-gradation-des-prises-en-charge-ambulatoires>
65. Bulletin Officiel de la Santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/bulletins-officiels-et-documents-opposables/article/documents-opposables-sante-protection-sociale-solidarite>
66. ATIH - Nouveautés de financement [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3936/notice_technique_n_cim-mf-579-7-2020_nouveautes_financement_2020.pdf
67. Thériaque [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
68. Mégarbane B, Kontar L. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. Réanimation. 1 août 2006;15(4):303-9.
69. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
70. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
71. Détection d'interaction entre médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/outils/iam.html>
72. L'éducation thérapeutique à la corticothérapie systémique [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/abba41d4-2578-4921-b982-c63d5b58ba41>
73. Glock - Prise en charge du patient transplanté d'organe v.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732678/document>
74. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Okumura M, et al. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. juin 2004;32(6):581-3.
75. APMnews - Le traitement antirejet considéré comme contraignant par 28% des patients transplantés (enquête patients) [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=&objet=372937>
76. Marchand C. Coordination de l'action des professionnels de santé entre la ville et l'hôpital: le dossier pharmaceutique chez les patients en transplantation pulmonaire. :98.

77. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC - Médecine. 1 avr 2005;2(2):127-36.
78. Chung MK, Bartfield JM. Knowledge of prescription medications among elderly emergency department patients. Ann Emerg Med. juin 2002;39(6):605-8.
79. Bizouard F, Jungers C. Évaluation de la connaissance des indications des traitements chroniques en médecine générale et de la relation médecin malade: impact sur l'observance. :58.
80. Mosora F, Guèvremont M, Vézina G, Côté K, Boulé M, Lebel D, et al. Mise en place d'une intervention à trois volets visant à accroître la visibilité et la disponibilité du pharmacien dans un hôpital pédiatrique : une étude randomisée contrôlée. Can J Hosp Pharm. 2021;74(2):95-103.
81. Corinne A, Denis S, Gérard A, Lionel B, Benoit B, Laurent B, et al. Membres du comité de pilotage 2013-2018. 2021;69.
82. Transplantation pulmonaire de patients avec covid sévère [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-718/transplantation-pulmonaire-de-patients-avec-covid-severe>
83. Fanello S, Dutartre N, Jousset N, Delbos V, Girault C. Les personnes âgées et leurs médicaments : Niveaux de connaissance et influence du séjour hospitalier. undefined [Internet]. 2000 [cité 26 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es-et-leurs-m%C3%A9dicaments-%3A-Niveaux-Fanello-Dutartre/00f12c32603a2243b2418ad4a2e13bfc9e01c24b>
84. La photo-expression : un outil pour accompagner le patient en éducation thérapeutique et pour évaluer son évolution - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1269176319300045>
85. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. Rev Médecine Interne. févr 2010;31(2):170-9.
86. Manuel de certification des établissements de santé pour la qualité des soins [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/manuel_certification_es_qualite_soins.pdf

ANNEXES

Annexe 1 - Indications de super-urgence par pathologie et critères spécifiques

Pathologies*	Indications
Mucoviscidose Dilatation des bronches	1) Patient sous ventilation invasive et/ou sans assistance de type ECMO 2) Menace de ventilation invasive : VNI > 18 h/j depuis ≥ 3 jours et PaCO ₂ > 80 mmHg sous VNI en l'absence de cause réversible 3) Mise sous assistance de type ECMO
Fibrose	1) Patient sous ventilation invasive (intubation) avec/sans assistance de type ECMO 2) Menace de ventilation invasive : oxygénothérapie > 12 l/mn et SaO ₂ au masque < 90 % malgré un traitement médical maximal (bolus solumédrol, etc.) en l'absence de cause réversible 3) Mise sous assistance de type ECMO
Maladie vasculaire pulmonaire	Hypertension pulmonaire sévère** ne s'améliorant pas après plus de 72 heures d'un traitement médical maximal incluant l'administration continue d'inotropes en USI et/ou de plusieurs des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire

* Dégradation de l'état clinique avec implication d'un risque vital imminent. ** L'hypertension pulmonaire sévère est définie par l'association d'un stade IV dans la classification de la NYHA, d'un index cardiaque < 2 l/min/m² et de résistances artérielles pulmonaires > 1 200 dyn.s.cm⁻⁵. ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation.

Annexe 2 - Survie du receveur pulmonaire selon la priorité (2007-juin 2018)

Priorité	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Non SU	2680	93.2% [92.2% - 94.1%]	81.2% [79.6% - 82.6%]	60.8% [58.7% - 62.8%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2489	2116	903	165	0	
SU	566	85.4% [82.3% - 88.1%]	71.4% [67.4% - 74.9%]	53.8% [49.2% - 58.1%]	NO	NO	80,2 [54,7 - 97,6]
nombre de sujets à risque*		480	391	149	22	0	

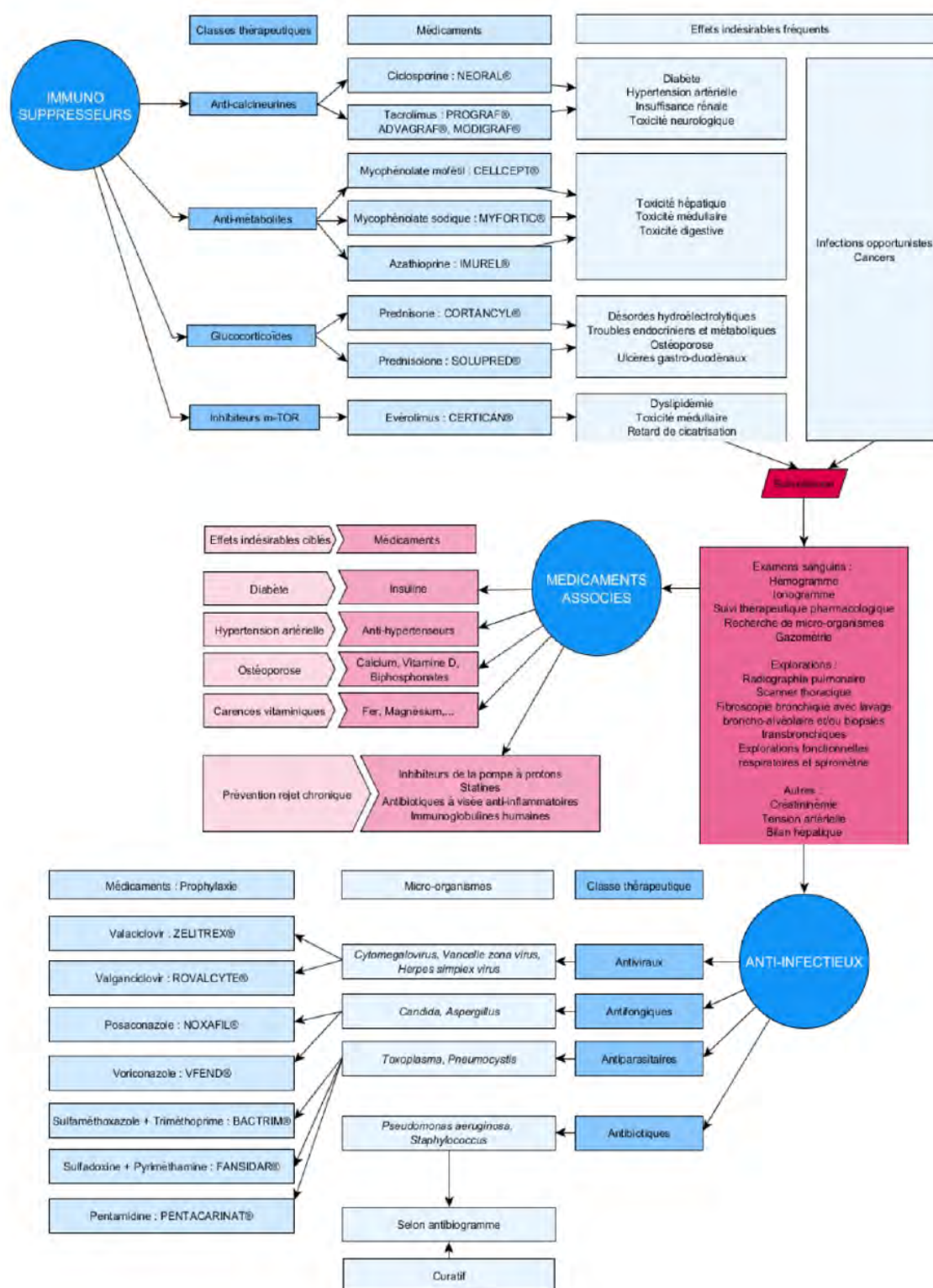
[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

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

Données extraites de CRISTAL le 16/03/2020

Annexe 3 - Complexité de la prise en charge globale des patients TP (10)



Annexe 4 - Définitions des différents niveaux d'analyse pharmaceutique selon la SFPC

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Entretien pharmaceutique Transplantation pulmonaire : état des lieux observance, connaissances et besoins des patients concernant leur traitement

Chaque patient transplanté pulmonaire hospitalisé dans le service de Pneumologie 3B (UA 1172) du CHU de Toulouse pourra être concerné par cet entretien pharmaceutique ; celui-ci devra être réalisé de préférence à l'entrée du patient dans le service. Il peut être réalisé par l'externe, l'interne en pharmacie ou par le pharmacien. Ce questionnaire peut être inclus lors de l'entretien pour la conciliation médicamenteuse. L'aidant du patient peut être présent.

Les prérequis ci-dessous sont nécessaires :

- 
- S'assurer dans un premier temps, auprès des médecins du service, que le patient est interrogeable (état physique/mental permettant un entretien d'une dizaine de minute)
 - Bien connaître le traitement du patient avant l'entretien : récupérer l'ordonnance **la plus récente** du patient et analyser ses différents traitements. Possibilité de contacter le pharmacien d'officine ou de lire la carte vitale du patient si des informations sont manquantes. En cas de doute, appeler le pharmacien ou l'interne pour refaire un point sur l'ordonnance du patient
 - Demander au patient s'il est disponible pour discuter quelques minutes de ces traitements
 - Réaliser l'entretien du patient sans oublier **le questionnaire et son ordonnance** : la colonne de gauche regroupe les questions à poser au patient, la colonne de droite sera complétée par la personne réalisant l'entretien
 - A la fin de l'entretien, si certaines réponses sur la partie « connaissance » ne correspondent pas à celles attendues refaire un point avec le patient. Dans ce cas-là en référer à l'équipe médicale en charge du patient.

Exemple de début d'entretien :

« Bonjour, je suis étudiant en pharmacie dans le service, vous êtes bien Mr/Me X ???? »

Je viens faire un point avec vous sur les médicaments que vous prenez à la maison.

Est-ce que vous auriez quelques minutes à m'accorder pour faire un bilan sur vos traitements ? J'ai quelques questions à vous poser pour voir où vous en êtes et nous pourrions à la fin faire un debrief en reprenant les points qui vous semblent plus compliqués ».

Nom/Prénom :

Date de naissance :

Motif de la transplantation :

Année de la transplantation :

Date de l'entretien pharmaceutique:

Entretien accepté par le patient : ☐ OUI ☐ NON

Etat des lieux des connaissances du patient

Questions à poser au patient	Partie à remplir par le pharmacien	
Q1 – Parmi les traitements figurants sur votre ordonnance, savez-vous reconnaître lesquels sont utilisés contre le rejet de greffe ?	<u>Cités par le patient :</u> - - - -	<u>Présents sur l'ordonnance :</u> - - - -
Q2 – Parmi les médicaments immunosuppresseurs savez-vous lesquels doivent être : - Pris à jeun ?	<u>Cités par le patient :</u> - - - - -	<u>Réponse attendue:</u> - - - - -
- A heure fixe ?	<u>Cités par le patient :</u> - - - -	<u>Réponse attendue:</u> - - - -
Q3 – Parmi ces médicaments, certains peuvent-ils être arrêtés sans l'avis d'un médecin ?	☐ OUI ☐ NON <i>Si le patient répond « oui », noter le nom des molécules :</i>	
Q4 - A quel moment de la journée prenez-vous le corticoïde (citez celui présent sur l'ordonnance) Savez-vous pourquoi ?	☐ Matin ☐ Midi ☐ Soir ☐ Oui ☐ Non je ne sais pas Si oui pourquoi :	
Q5 – Parmi vos médicaments, savez-vous lesquels sont dosés lors des bilans biologiques réguliers ?	<u>Cités par le patient :</u> - - - -	<u>Réponse attendue :</u> - - - -

Q6- Les médicaments immunosuppresseurs peuvent augmenter le taux de cholestérol ?	☐ VRAI ☐ FAUX ☐ NE SAIT PAS
Q7 – Un patient greffé peut-il prendre des médicaments sans ordonnance, sans l'avis d'un professionnel de santé ? Si oui , savez-vous où trouver des informations fiables sur les médicaments pris en automédication?	☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS <u>Si oui :</u> ☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS Où ?
Q8 - Les immunosuppresseurs peuvent-ils interagir avec les aliments?	☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS Exemples cités par le patient :
Q9- Est-il nécessaire pour un patient transplanté de se protéger par rapport au risque d'infections? Si OUI comment ?	☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS Si OUI (cocher les réponses se rapprochant de la réponse du patient) ☐ Vaccination ☐ Hygiène de vie (brossage dent, lavage main ...) ☐ Nettoyage blessure ☐ Eviter aliment cru ☐ Autre :
Q10 – Existe-t-il des précautions particulières à prendre pour un TP en cas de fortes chaleurs? Si oui lesquelles ?	☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS Si OUI (cocher les réponses se rapprochant de la réponse du patient): ☐ Adapter (augmenter) son hydratation mais ne sais pas pourquoi ☐ Adapter (augmenter) son hydratation pour limiter le risque d'insuffisance rénale et donc de surdosage en IS ☐ Conserver ses traitements à une température ne dépassant pas 30°C ☐ Eviter le soleil et mettre de la crème solaire ☐ Autres :
Q11- Connaissez-vous la conduite à tenir en cas de vomissement moins d'une heure après la prise de votre traitement IS?	☐ OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS Si OUI (cocher les réponses se rapprochant de la réponse du patient): ☐ Je reprends la prise ☐ Je ne reprends pas la prise ☐ J'appelle le centre de transplantation ☐ Autre :

Etat des lieux de l'observance du patient	
Questions à poser au patient	Partie à remplir par le pharmacien
Q1 – Vous arrive-t-il dans certaines circonstances, de ne pas prendre vos traitements ? Si oui , dans quelles situations ?	☐ OUI ☐ NON ☐ Oubli ☐ Oubli passage à la pharmacie ☐ Médicament jugé inutile par le patient ☐ Effets indésirables ☐ Symptômes moins présents ☐ Oubli lors de voyage ☐ Autres :
Si réponse « OUI » à la Q1 Q1a – Lesquels en particulier ? (utiliser l'ordonnance du patient comme support)	Notez le nom des molécules puis les classer selon les groupes ci-dessous : 1- Prévention du rejet : 2- Prévention des infections opportunistes : 3- Prévention des effets indésirables : 4- Autres médicaments non pulmonaires :
Si IS cité dans la Q1a Q1b – Que faites-vous si vous vous apercevez que vous avez oublié de prendre ce médicament ?	Noter les éléments de réponse :
Q3 - Avez-vous déjà modifié de vous-même, la posologie de certains traitements sans prévenir votre médecin ?	☐ OUI ☐ NON

Etat des lieux des besoins du patient	
Questions à poser au patient	Partie à remplir par le pharmacien
Q1 – Il y a-t-il des points que vous souhaiteriez approfondir concernant votre traitement ?	☐ OUI ☐ NON <i>Si réponse « Oui » noter les éléments ci-dessous :</i>
Q2 - Avec quels professionnels de santé, parlez-vous de vos traitements ?	☐ Médecin traitant ☐ Infirmière à l'hôpital ☐ Kinésithérapeute ☐ Pharmacien hospitalier ☐ Autres : ☐ Pneumologue ☐ Infirmière au domicile ☐ Pharmacien d'officine ☐ Diététicienne
Q3 – Trouveriez-vous cela utile si un plan de prise <u>actualisé</u> , de vos médicaments, vous était remis après chaque hospitalisation ?	☐ Oui « pour la totalité des médicaments » ☐ OUI « pour certains médicaments en particulier » (<i>noter le nom des molécules</i>) : ☐ NON « je n'en vois pas l'utilité » (<i>noter la raison, si le patient explique pourquoi</i>) :
Q4 – Existe-t-il des situations dans lesquelles vous ne vous sentez pas à l'aise du fait de vos traitements ou de la greffe ? <i>Par exemple : lors de voyage, des doutes sur certains aliments, l'automédication, comment réagir lors de vomissement juste après la prise d'un médicament...</i>	☐ OUI ☐ NON ☐ Voyage ☐ Automédication ☐ Autres : ☐ Alimentation autorisée ou non ☐ Vomissements

N° patient : 3B-



Trame entretien patient transplanté pulmonaire : Patient hospitalisé post transplantation

Objectifs :

- Apporter au patient des messages clés sur le rôle des médicaments ajoutés à son ordonnance (IS, anti-infectieux...) et sur l'importance de la prévention des infections et des effets indésirables.
- Aborder avec le patient la gestion de son traitement et les risques d'interactions médicamenteuses.

Check List entretien :

- ☐ Récupérer l'ordonnance qui sera remise au patient lors de sa sortie
- ☐ Compléter le tableau de conciliation qui sera transmis à la pharmacie du patient
- ☐ Récupérer les images nécessaires à l'entretien
- ☐ Heure début entretien : Heure de fin entretien :
- ☐ Rédiger l'avis pharmacien dans DPI
- ☐ Compléter le tableau Excel « 1^e hospitalisation : suivi patient TP »
- ☐ Contacter la pharmacie du patient pour expliquer rapidement la démarche et récupérer leur mail pour leur faire parvenir la conciliation de sortie + le document des interactions + le questionnaire satisfaction
- ☐ Envoyer le mail à la pharmacie

Trame entretien :

- **Se présenter et faire connaissance avec le patient**
- **Expliquer les objectifs de l'entretien en lui remettant le document sur l'utilisation des données**
- **Mener l'entretien, en se focalisant dans un 1^e temps sur sa nouvelle ordonnance :**
 1. Le patient reconnaît-il son traitement d'avant la greffe ?
☐ En totalité ☐ En partie ☐ Pas du tout ☐ NA car traitement arrêté
 2. Le patient est-il capable de repérer les nouveaux médicaments prescrits ?
☐ En totalité ☐ En partie ☐ Pas du tout

Médicaments non reconnus :

N° patient : 3B-



3. Le patient connaît-il les indications des traitements autour de la greffe ?

IS	☐ OUI	☐ NON	
Préventions des infections	☐ OUI	☐ NON	
IPP	☐ OUI	☐ NON	
Anti douleur	☐ OUI	☐ NON	☐ NA
Autres traitements	☐ OUI	☐ NON	☐ NA

Relever les problèmes :

- **Se focaliser ensuite surtout sur la protection du greffon et les IS :**

1. Rappeler les IS présents sur son ordonnance + leur rôle + les modalités d'administration (ex : corticoïdes le matin...)

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

2. Biologie de contrôle pour surveiller leurs concentrations : risque de variation
 - Sous-dosage : mauvaise protection du greffon → risque de rejet
 - Sur-dosage : risque d'effets indésirables

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

3. Interroger le patient sur la présence d'effets indésirables

Ei :

4. Prévention :

▪ Des infections :

- Vaccination
- Médicaments prescrits en prévention : Valganciclovir, Ambisome (PUI)...
- Hygiène +++ (mains, nettoyage des aliments...)

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

- Forte chaleur, soleil : hydratation, prévention cutanée, cancer cutané

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

5. Interactions :

- Alimentation : pamplemousse, millepertuis

N° patient : 3B-

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

▪ Risque avec l'automédication

☐ Très bonne connaissance ☐ Plutôt bonne connaissance ☐ En difficulté

- Le patient est-il concerné par l'automédication ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, citer :

- Rappel : prévenir son statut de greffé à tous les Professionnels de santé qu'il va rencontrer

- **Aborder avec le patient la gestion de son traitement :**

- Revoir avec lui les modalités de prises et l'importance de respecter les horaires (*schéma avec la courbe notion de sur- et sous-dosage*)
- Gestion du traitement à domicile :

☐ Autonomie ☐ Tierce personne ☐ Pilulier ☐ Plan de prise ☐ N'avait pas réfléchi à tout ça

- Cas particuliers si le patient souhaite les aborder : déplacement ou voyage à l'étranger...

- **Clôture de l'entretien :**

- Le patient souhaite-t-il aborder d'autres points ?
- Rappeler l'importance de la communication avec tous les PS : appeler l'équipe médical au moindre doute
- Remettre au patient le questionnaire de satisfaction
- Préciser au patient que nous le reverrons lors de ses prochaines venues en HDJ ou lors des consultations s'il le souhaite

Annexe 7 - Exemples d'images utilisées au cours des entretiens

Prévention du Rejet



CELLCEPT

PROGRAF

CORTANCYL

Prévention des infections



BACTRIM

AMBISOME

VALGANCICLOVIR

Prévention
Ulcère/Reflux



PANTOPRAZOLE

Douleurs



DOLIPRANE

PREGABALINE

Diabète



NOVORAPID

Humeur/Anxiété





Annexe 8 - Questionnaire de satisfaction à destination des patients rencontrés en hospitalisation

N° patient : 3B-



Questionnaire satisfaction patient : Patient hospitalisé post transplantation pulmonaire

Vous avez bénéficié d'un entretien avec un pharmacien hospitalier avant votre 1^{ère} sortie après la transplantation pulmonaire et nous souhaiterions recueillir vos appréciations afin de répondre aux mieux à vos attentes.

Nous vous remercions donc par avance pour vos réponses.

1. Concernant cet entretien, vous êtes globalement :

- a. ☐ Très satisfait
- b. ☐ Plutôt satisfait
- c. ☐ Pas satisfait
- d. ☐ Pas du tout satisfait

2. Concernant la durée de l'entretien, vous l'avez trouvé :

- a. ☐ Adaptée
- b. ☐ Trop longue
- c. ☐ Trop courte

3. Concernant les informations données, vous les avez trouvées :

- a. ☐ Très bénéfiques : vous ressortez de cet entretien avec la sensation d'avoir appris quelque chose
- b. ☐ Plutôt bénéfiques : vous n'avez rien appris de nouveau, mais le fait de revoir certaines notions vous a paru utile
- c. ☐ Pas du tout bénéfiques : cet entretien ne vous a pas paru utile selon vous

4. Cet entretien vous a permis :

	De façon très satisfaisante	De façon satisfaisante	Modérément satisfaisante	Pas du tout satisfaisante
Une meilleure compréhension de votre traitement				
Pensez-vous que cela va améliorer votre comportement concernant :				
- La prise de votre traitement				
- La surveillance de votre traitement				
- Vos habitudes de vie (alimentaire, activités...)				
- Le vécu de la transplantation				

N° patient : 3B-

5. Auriez-vous aimé aborder d'autres thèmes au cours de cet entretien :

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

Si oui, lesquels :

6. Aimeriez-vous revoir le pharmacien lors de votre prochaine venue ?

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

7. Ces entretiens étant nouveaux, doivent-ils être poursuivis selon-vous ?

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

8. Souhaitez-vous que l'équipe pharmaceutique du CHU fasse le lien sur vos traitements avec votre pharmacie de ville référente ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non

9. Quelle information principale avez-vous retenue ?

10. Avez-vous une suggestion pour améliorer ces entretiens :

Annexe 9 - Trame « Avis pharmaceutique » disponible dans le DPI

Nous avons rencontré ce jour Mr/Mme... en entretien pharmaceutique avant sa première sortie suite à sa transplantation pulmonaire.

Au cours de cet entretien, nous avons revu avec le patient les points suivants à l'aide d'un jeu éducatif comportant des images, en s'appuyant sur son ordonnance de sortie :

- le rôle de l'ensemble des traitements. Une attention plus particulière a été portée sur les traitements IS (rôle + importance de maintenir une concentration stable) : *expliquer brièvement ce qu'il en est ressorti (bonne connaissance, difficultés...)*. Nous avons également abordé l'importance de maintenir un taux stable de médicaments dans le sang et éviter le risque de sur- ou sous-dosage à l'aide d'un schéma.
- la gestion du traitement au quotidien : *le patient sera-t-il autonome ou aidé par une personne de son entourage ? Utilisation d'un pilulier et/ou d'un plan de prise ?*
- la conduite à tenir :
 - > en cas de fortes chaleurs (importance de l'hydratation pour le fonctionnement du rein, importance de la protection solaire)
 - > en cas d'automédication (qu'il pratique ou qu'il ne pratique pas *actuellement*) - Les interactions avec l'alimentation et les médicaments, rappel sur la conduite à tenir en cas d'automédication
- la notion de prévention des infections a été abordée (importance d'être à jour sur sa vaccination et l'importance de l'hygiène, rôle des antiinfectieux prescrits)

Texte libre : *Préciser si le patient présente actuellement des effets indésirables et s'il pratique l'automédication (citer les traitements si nécessaire).*

Préciser les autres points abordés à la demande du patient.

S'agissant de la tolérance des médicaments le patient ne décrit pas vraiment d'effet indésirable. Il présente ...

Nous avons rappelé au patient que l'Ambisome® devait être récupéré à la PUI.

Pour la suite, nous pourrions si nécessaire:

- Evaluer l'adhésion thérapeutique à distance (selon le score Girerd)
- Faire un point sur les déplacements/anticipation des voyages. Non abordé ce jour.

Annexe 10 - Questionnaire de satisfaction à destination des pharmacies d'officine



N° patient :

Questionnaire de satisfaction des officines

Vous avez reçu un email concernant l'un de vos patients ayant bénéficié d'une conciliation médicamenteuse et d'un entretien pharmaceutique ciblé sur la transplantation pulmonaire lors de sa dernière venue.

Nous souhaiterions recueillir vos appréciations pour répondre aux mieux à vos attentes concernant le lien ville/hopital.

Nous vous remercions donc par avance pour vos réponses.

1. Avant notre prise de contact, aviez-vous connaissance que votre patient était greffé ou en attente de greffe pulmonaire?
 - a. ☐ OUI
 - b. ☐ NON
2. Les informations qui vous ont été transmises, vous paraissent-elles claires :
 - a. ☐ OUI
 - b. ☐ NON
3. Les informations transmises vous semblent-elles utiles dans votre approche vis-à-vis de ce patient ?
 - a. ☐ Totalement : *vous avez appris des choses qui vous seront utiles lors de la prochaine venue du patient*
 - b. ☐ Plutôt : *vous n'avez rien appris de nouveau, mais ces rappels vous semblent tout de même important*
 - c. ☐ Pas du tout
4. Nous vous avons transmis l'ensemble de ces informations par mail, ce système de communication vous semble-t-il adapté ?
 - a. ☐ OUI
 - b. ☐ NON

Si non, pourquoi :
5. Cette nouvelle activité dans la prise en charge des patients greffés pulmonaires, doit-elle être poursuivie selon vous ?
 - a. ☐ OUI
 - b. ☐ NON
6. Avez-vous des suggestions pour améliorer le lien ville-hôpital pour les patients transplantés pulmonaires?
 - a. ☐ OUI, les citer :
 - b. ☐ NON

Merci pour votre collaboration

A l'attention des professionnels de santé



Votre patient a bénéficié d'une transplantation pulmonaire et suit donc au long cours un traitement immunosuppresseurs (IS) comportant, entre autres, un inhibiteur de la calcineurine (Tacrolimus, Prograf® ou Cyclosporine, Néoral®).

La principale voie de métabolisme hépatique des anticalcineurines utilise les cytochromes P450 et plus particulièrement le CYP3A4. De nombreux médicaments agissent sur cette voie et sont donc susceptibles d'engendrer des modifications des taux sériques de l'IS. D'autres médicaments sont susceptibles d'entraîner une toxicité cumulée (hyperkaliémie, néphrotoxicité...).



Sont donc à proscrire (liste non exhaustive)

(Sauf nécessité absolue ou en cas de doute concernant un médicament non listé ci-dessous, merci de prévenir l'équipe médicale afin d'envisager un suivi des concentrations, tel : IDE coordinatrice : 05. 67.77.16.60, secrétariat : 05.67.77.18.49)

Risque de SURDOSAGE en IS (néphrotoxicité, neurotoxicité avec dysesthésies, tremblements, état convulsif, troubles digestifs : abdominaux, diarrhées, vomissements)	Risque de SOUS DOSAGE en IS (rejet aigu)	Risque de toxicité cumulée
Antibiotiques : Erythromycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Josamycine, Télithromycine, Pristinamycine, Acide fusidique Antifongiques : Posaconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Fluconazole, Voriconazole, Antiviraux : Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Boceprevir Inhibiteurs calciques : Diltiazem, Nicardipine, Verapamil Antiarrythmiques : Amiodarone et Dronédarone Anticonvulsivant : Stiripentol Inhibiteur de la pompe à protons : Oméprazole, Lansoprazole	Antibiotiques : Clindamycine Antituberculeux : Rifampicine et Rifabutine Antifongiques : Terbinafine Antiviraux : Éfavirenz, Névirapine Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Autre : Millepertuis	Antibiotiques : Tobramycine, Gentamicine, Amikacine, Vancomycine (néphrotoxicité) Inhibiteurs calciques : Nifédipine (gingivopathies) Diurétiques : Spironolactone, amiloride, canréonate de potassium, éplérénone (hyperkaliémie) Anti-inflammatoire : AINS (néphrotoxicité)

A noter que l'IS peut également modifier les concentrations d'autres médicaments (ex Dabigatran → risque de surdosage).

Votre patient a été sensibilisé avant sa sortie d'hospitalisation aux risques liés à l'**automédication** ainsi qu'aux interactions avec l'**alimentation** (pamplemousse, carambole, orange amère, grenade)

Jun 2021
Équipe de transplantation pulmonaire - Dr A. Le Borgne-Krams, Dr M. Murris-Espin
Équipe pharmaceutique de pole CVR - Dr Isabelle Récoché, Dr Rémy Chambault



N° patient : HDJ

Trame entretien patient : Entretien en hospitalisation de jour ou consultation

I. Avant l'entretien : Temps passé à réaliser cette étape : min

Parmi ses antécédents principaux (à compléter avant l'entretien) :

Dernier bilan biologique en date du .././.... :

- DFG :
- K+ :
-

Statut CMV	
------------	--

Remarque sur l'analyse de l'ordonnance :

Point à aborder à la demande de l'équipe médicale ou paramédicale :

II. Entretien avec le patient : Heure de début : Heure de fin :

A. Dans un premier temps, interroger le patient sur :

- ce que le patient sait (notamment sur le rôle de ses traitements) :
- ce qu'il souhaite approfondir :
- les difficultés rencontrées dans la gestion de son traitement :
- la présence ou non d'effets indésirables : le patient rapporte-t-il
 - o tremblements ☐ Oui ☐ Non
 - o hypertension ☐ Oui ☐ Non
 - o fatigue ☐ Oui ☐ Non
 - o prise de poids ☐ Oui ☐ Non
 - o fièvre ☐ Oui ☐ Non
 - o vomissements ☐ Oui ☐ Non / diarrhées ☐ Oui ☐ Non / constipation ☐ Oui ☐ Non
 - o douleurs abdominales ☐ Oui ☐ Non
 - o Autres :

B. Dans un second temps, si nécessaire lui expliquer les modifications apportées à son ordonnance (penser à récupérer l'ordonnance auprès du médecin avant l'entretien).

C. Photolangage : Proposer au patient de choisir une photo qui l'inspire et en discuter

Choix de la photo :

N° patient : HDJ

D. Évaluation de la qualité de l'observance selon le score de Girerd :

1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
☐ OUI ☐ NON
2. Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?
☐ OUI ☐ NON
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
☐ OUI ☐ NON
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?
☐ OUI ☐ NON
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait de mal que de bien ?
☐ OUI ☐ NON
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?
☐ OUI ☐ NON

Conclusion : Bonne observance (0 OUI), Problème d'observance (1-2-3 OUI), Mauvaise observance (>3 OUI)

E. Revoir avec le patient, la gestion du traitement :

- Utilisation d'un plan de prise :
☐ OUI ☐ NON
- Utilisation d'un pilulier :
☐ OUI ☐ NON
- Autonome dans la gestion de son traitement :
☐ OUI ☐ NON
- Si non, qui l'aide :

F. Évaluation des connaissances de sa pathologie et ses traitements :

☐ Cocher si étape non réalisée par manque de temps

1. Reconnaissance des médicaments IS : ☐ Oui ☐ Non ☐ En partie

Molécules oubliées :

2. Modalités de prises des IS :

- o Reconnaît les IS à prendre à jeun : ☐ OUI ☐ NON
- o Reconnaît les IS à prendre à H fixe : ☐ OUI ☐ NON
- Molécules oubliées :
- o Corticoïdes : ☐ MATIN ☐ SOIR ☐ NSP
- Raison :

N° patient : HDJ

3. Particularités des IS :
 - Reconnaît ceux dosés lors des bilans : ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - Molécules oubliées :
 - Peuvent-ils modifier le taux de cholestérol ? : ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - ☐ En l'augmentant ☐ En le diminuant
 - Interaction avec les aliments ? : ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - Aliments cités :
4. Gestion de son traitement et IS :
 - Arrêt sans avis médical : ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - Concerné par l'automédication : ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - Avis médical ?
 - Molécules citées :
5. Risque infectieux et situations particulières
 - Reconnaît-il les moyens protections ? ☐ Oui ☐ Non ☐ En partie
 - Éléments oubliés :
 - Sait-il comment agir en cas de forte chaleur ? ☐ OUI ☐ NON
 - Sait-il comment agir en cas de vomissement ?
 - Moins d'une heure après la prise ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP
 - Plus d'une heure après la prise ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NSP

G. Conclusion de l'entretien : remettre au patient le document sur la gestion des données et le questionnaire puis conclure en rappelant l'importance de l'observance et de la communication + points à aborder lors de sa prochaine venue.
(notion importante à indiquer dans courrier type HDJ)

III. Après l'entretien patient : Temps passé à réaliser cette étape : min

- Rédiger le courrier type HDJ qui sera disponible dans Orbis®
- Envoyer le mail à l'officine
- Compléter tableur Excel : « suivi patient HDJ »

Annexe 13 - Questionnaire de satisfaction à destination des patients rencontrés en HDJ ou consultation



N° patient : HDJ

Questionnaire satisfaction patient : Entretien pharmacie en hospitalisation de jour ou consultation

Vous venez de bénéficier d'un entretien avec un pharmacien et nous souhaiterions recueillir vos appréciations afin de répondre aux mieux à vos attentes.
Nous vous remercions donc par avance pour vos réponses.

1. Avez-vous déjà bénéficié d'un entretien avec un pharmacien hospitalier depuis votre greffe ?
 - a. ☐ Oui
 - b. ☐ Non
2. Concernant cet entretien, vous êtes globalement :
 - a. ☐ Très satisfait
 - b. ☐ Plutôt satisfait
 - c. ☐ Pas satisfait
 - d. ☐ Pas du tout satisfait
3. Concernant la durée de l'entretien, vous l'avez trouvé :
 - a. ☐ Adaptée
 - b. ☐ Trop longue
 - c. ☐ Trop courte
4. Concernant les informations données, vous les avez trouvées :
 - a. ☐ Très bénéfiques : *vous ressortez de cet entretien avec la sensation d'avoir appris quelque chose*
 - b. ☐ Plutôt bénéfiques : *vous n'avez rien appris de nouveau, mais le fait de revoir certaines notions vous a paru utile*
 - c. ☐ Pas du tout bénéfiques : *cet entretien ne vous a pas paru utile selon vous*
5. Cet entretien vous a permis :

	De façon très satisfaisante	De façon satisfaisante	Modérément satisfaisante	Pas du tout satisfaisante
Une meilleure compréhension de votre traitement				
Pensez-vous que cela va améliorer votre comportement concernant :				
- La prise de votre traitement				
- La surveillance de votre traitement				
- Vos habitudes de vie (alimentaire, activités...)				
- Le vécu de votre transplantation				

N° patient : HDJ

6. Auriez-vous aimé aborder d'autres thèmes au cours de cet entretien :

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

Si oui, lesquels :

7. Aimeriez-vous revoir un pharmacien lors de votre prochaine venue ?

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

8. Ces entretiens étant nouveaux, doivent-ils être poursuivis selon-vous ?

- a. ☐ OUI
- b. ☐ NON

9. Souhaitez-vous que l'équipe pharmaceutique du CHU fasse le lien sur vos traitements avec votre pharmacie de ville référente ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non

10. Quelle information principale avez-vous retenue de cet entretien ?

11. Avez-vous une suggestion pour améliorer ces entretiens :

Annexe 14 - Trame « Avis pharmaceutique spécialisé » rédigé après l'entretien en HDJ ou consultation

Nous avons vu en entretien pharmaceutique Mr/Mme, dans le cadre de sa venue en hôpital de jour/consultation de Pneumologie le ../../.... .

Au cours de cet entretien, nous avons revu à l'aide d'outils de « photolangage » avec lui/elle :

- Le rôle de l'ensemble de ses traitements, en insistant sur les immunosuppresseurs, qu'il connaît *bien/plutôt bien/pas du tout... (préciser les molécules posant problème)*
- Les modifications qui ont été apportées à son ordonnance, en lui expliquant pourquoi ces changements thérapeutiques étaient nécessaires
- La gestion de son traitement : *gestion autonome/tiers personne, utilisation d'un plan de prise ou non...*
- La conduite à tenir en cas d'oubli de prise, de voyage et d'automédication : *préciser si le patient sait comment réagir devant ces différentes situations*

Nous avons profité de cet entretien pour évaluer son observance, en utilisant le score de Girerd, pour lequel il/elle obtient un score de /6, témoignant d'une très bonne adhésion thérapeutique (=6), d'un problème minime d'adhésion thérapeutique (=4 ou 5), d'un problème majeur d'adhésion thérapeutique (≤ 3).

Si nécessaire :

Le patient nous a rapporté des *(préciser les effets indésirables...)* qui peuvent être associés à *(préciser le ou les médicaments)*, pour lesquels nous lui avons conseillé *(préciser les conseils donnés)*.

Nous avons remis au patient un plan de prise mis à jour à sa demande.

Nous pourrions le revoir afin d'aborder à sa demande

SERMENT DE GALIEN

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

INTEGRATION OF THE HOSPITAL PHARMACIST INTO THE PULMONARY TRANSPLANT PATIENT CARE JOURNEY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF TOULOUSE

RESUME en anglais :

Lung transplantation is the only curative treatment for different advanced respiratory pathologies at the stage of terminal respiratory failure. Its success derives from a complex drug treatment to be taken for life, following a strict lifestyle, dietary measures, and regular medical follow-ups. The management of these patients is multidisciplinary and the pharmacist's cross-sectional vision of the entire prescription allows for optimizing the treatments and limiting iatrogenia. The objective of our study was to integrate the clinical pharmacist in the management of lung transplant patients by determining needs followed by conducting pharmaceutical interviews. We demonstrated there was a lack of knowledge among the patients interviewed about their immunosuppressive treatment as well as confusion about foods that may interact with their drugs or being at risk of infection. Deficiencies in compliance and difficulties in comprehending the instructions were also identified. A new patient journey involving the pharmacist in hospital and outpatient care was established with the doctors and nursing coordinators. This new organization has led us to create the necessary tools for conducting interviews as well as documents for patients and healthcare professionals.

RESUME en français :

La transplantation pulmonaire constitue le seul traitement curatif de différentes pathologies respiratoires évoluées au stade d'insuffisance respiratoire terminale. Cependant, son succès réside dans la mise en place d'un traitement médicamenteux complexe à prendre à vie, de règles hygiéno-diététiques strictes et un suivi médical régulier. La prise en charge de ces patients est pluridisciplinaire et la vision transversale du pharmacien sur l'ensemble de l'ordonnance permet d'optimiser les traitements et limiter la iatrogénie. L'objectif de notre étude était d'intégrer le pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires, en réalisant un état des lieux du besoin puis en mettant en place des entretiens pharmaceutiques. Nous avons montré qu'il existait un défaut de connaissance des patients interrogés vis-à-vis de leurs traitements immunosuppresseurs et des confusions concernant les aliments pouvant interagir avec leurs médicaments ou à risque infectieux. Des défauts d'observance et des difficultés à assimiler les consignes ont également été identifiés. Il a ainsi été établi avec les médecins et les infirmières coordinatrices, un nouveau parcours patient impliquant le pharmacien en hospitalisation et en ambulatoire. Cette nouvelle organisation nous a amené à créer les outils nécessaires à la réalisation d'entretiens ainsi que des documents à destination des patients et des professionnels de santé.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacie clinique, transplantation pulmonaire, entretien, connaissance, observance, immunosuppresseur

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques
UPS 35 chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr Isabelle RÉCOCHÉ-LISSORGUES