

FICHE D'INFORMATION PHARMACIEN D'OFFICINE

Traitement immunosupresseur en transplantation rénale

GENERALITES

Le patient transplanté reçoit à vie un traitement immunosupresseur le plus souvent basé sur l'association de plusieurs molécules, afin de prévenir le rejet du greffon. L'immunosuppression consiste à **maîtriser la réaction immunitaire en agissant à toutes ses étapes afin d'optimiser l'efficacité du traitement et de réduire la toxicité spécifique de chaque molécule.**

Tableau des principaux immunosupresseurs utilisés en transplantation rénale⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Classe pharmacologique	DCI	SPECIALITES	Règles de délivrance
CORTICOÏDES	<i>Prednisone</i>	CORTANCYL® et génériques	Liste I
	<i>Prednisolone</i>	SOLUPRED® et génériques	Liste I
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<i>Ciclosporine</i>	NEORAL®	PIH 6 mois
	<i>Tacrolimus</i>	ADOPORT®, ADVAGRAF®, CONFEROPORT®, MODIGRAF®, PROGRAF® ENVARSUS®	PIH 6 mois SUR
INHIBITEURS DE LA m-TOR	<i>Éverolimus</i>	CERTICAN®	PIH 6 mois
	<i>Sirolimus</i>	RAPAMUNE®	PIH 6 mois
ANTIMETABOLITES	<i>Azathioprine</i>	IMUREL® et génériques	Liste I
	<i>Mycophénolate mofétil</i>	CELLCEPT® et génériques	PIH 1 an SUR
	<i>Mycophénolate sodique</i>	MYFORTIC®	PIH 1 an SUR

A savoir :

- Pour les femmes en âge de procréer, la prescription hospitalière annuelle de *mycophénolate* nécessite le recueil d'un accord de soins. **La délivrance par le pharmacien ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.**
- Une dose de 720 mg de *mycophénolate sodique* correspond, en équivalent *d'acide mycophénolique (MPA)*, à une dose de 1 g de *mycophénolate mofétil*.



Prescription initiale hospitalière



Surveillance particulière pendant le traitement

MODE D'ADMINISTRATION ⁽¹⁾

Le traitement immunosupresseur (IS) doit être pris **sans interruption, à intervalles réguliers** (toutes les 12 ou 24 heures selon les spécialités), **toujours à la même heure et de la même manière par rapport aux repas** afin de limiter la variabilité pharmacocinétique.

- Les **formes sèches** (comprimés, gélules, capsules) doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent être **ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées**.
- Les **formes buvables**, disponibles seulement pour les spécialités NEORAL®, MODIGRAF®, RAPAMUNE® et CELLCEPT®, doivent être administrées selon les modalités suivantes :

SPECIALITE	Reconstitution et administration	Remarques
NEORAL® Solution buvable (<i>Ciclosporine</i>)	<p>Prélever la dose prescrite avec la seringue doseuse.</p> <p>La verser dans un verre contenant de préférence du jus d'orange ou de pomme.</p> <p>Agiter et boire immédiatement le contenu.</p>	<p>Ne pas diluer dans du jus de pamplemousse (augmentation de la biodisponibilité de la <i>ciclosporine</i>).</p> <p>Après utilisation, ne pas rincer la seringue. Essuyer l'extérieur avec un mouchoir en papier sec.</p>
MODIGRAF® Granulés pour suspension buvable (<i>Tacrolimus</i>)	<p>Verser le volume d'eau nécessaire dans une tasse, à raison de 2 ml d'eau (à température ambiante) par mg de <i>tacrolimus</i> (jusqu'à un maximum de 50 ml, selon le poids du patient).</p> <p>Ajouter les granulés à l'eau et mélanger.</p> <p>Prélever la suspension avec une seringue ou avaler directement.</p> <p>Rincer une fois la tasse avec la même quantité d'eau et boire l'eau de rinçage.</p>	<p>Ne pas utiliser de récipients contenant du chlorure de polyvinyle (PVC).</p>
RAPAMUNE® Solution buvable (<i>Sirolimus</i>)	<p>Verser la dose prescrite dans un récipient en verre ou en plastique contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange.</p> <p>Agiter pendant 1 minute et boire immédiatement le mélange.</p> <p>Remplir à nouveau le récipient avec au moins 120 ml du même liquide puis, agiter et boire immédiatement le contenu.</p>	<p>Ne pas diluer dans du jus de pamplemousse (augmentation de la biodisponibilité du <i>sirolimus</i>)</p>
CELLCEPT® Poudre pour suspension buvable (<i>Mycophénolate mofétil</i>)	<p>Avant chaque administration, agiter vigoureusement la suspension reconstituée pendant 5 secondes.</p> <p>Prélever la dose prescrite avec la seringue doseuse.</p> <p>Mettre directement l'extrémité de la seringue dans la bouche. Vider et avaler son contenu sans autre liquide.</p>	<p>Le port de gants jetables est préconisé pendant la reconstitution.</p> <p>Il est recommandé que la suspension soit reconstituée par un pharmacien.</p> <p>La date de péremption de la suspension reconstituée est reportée sur l'étiquette du flacon (durée de conservation de 2 mois).</p> <p>Après utilisation, rincer la seringue doseuse à l'eau du robinet et la sécher à l'air libre.</p>

➔ Le patient veillera à se laver soigneusement les mains avant et après toute manipulation d'IS.

➔ **En cas d'oubli (qui doit rester EXCEPTIONNEL) ⁽⁴⁾**

- **Ne jamais doubler la dose suivante.**
- **Pour les formes à libération prolongée (LP) en une prise par jour :**
 - **Prise LP oubliée moins de 12h après l'heure de prise habituelle** : prendre la dose dès que possible et continuer aux heures habituelles.
 - **Prise LP oubliée plus de 12h après l'heure habituelle** : attendre la prise suivante et prendre la dose habituelle augmentée de la moitié de la dose oubliée.
- **Pour les médicaments en 2 prises par jour :**
 - **Prise oubliée moins de 6h après l'heure de prise habituelle** : prendre la dose dès que possible et continuer aux heures habituelles.
 - **Prise oubliée plus de 6h après l'heure habituelle** : attendre la prise suivante et prendre la dose habituelle augmentée de la moitié de la dose oubliée.

➔ **En cas d'oublis répétés**, ne pas hésiter à se rapprocher du centre de transplantation afin de le signaler et d'envisager des solutions d'aide.

➔ **En cas de vomissement**

- **≤ 1 heure après la prise** : reprendre le traitement.
- **> 1 heure après la prise** : attendre la prise suivante.

➔ **En cas de CONTACT du mycophénolate avec la peau ou les muqueuses**

Nettoyer rapidement la zone concernée avec de l'eau et du savon. En cas de **projection dans les yeux**, les rincer abondamment à l'eau courante.

SURVEILLANCE DU PATIENT ^{(1) (4) (5)}

Au cours des trois premiers mois après la sortie d'hôpital, les patients sont vus en consultation très régulièrement au centre de transplantation : classiquement deux fois par semaine le premier mois, puis une fois par semaine, puis deux fois par mois. Lors de cette visite de contrôle, un bilan biologique est réalisé et comporte notamment un hémogramme, un ionogramme sanguin, une surveillance de la fonction rénale et une mesure de la concentration résiduelle des immunosupresseurs.

A partir du deuxième trimestre, les consultations au centre de transplantation s'espacent progressivement : une fois toutes les deux semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois, puis une fois par mois du 7^{ème} au 12^{ème} mois, puis tous les 1 à 4 mois après la première année.

SURVEILLANCE SPECIFIQUE en fonction des traitements⁽¹⁾⁽³⁾

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	SURVEILLANCE CLINIQUE	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
CORTICOÏDES		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glycémie à jeun ▪ Bilan lipidique
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan rénal ▪ Bilan hépatique ▪ Surveillance cardiovasculaire ▪ Surveillance neurologique (<i>Tacrolimus</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) systématique et régulier ▪ Bilan lipidique ▪ Glycémie à jeun
INHIBITEURS DE LA m-TOR		<ul style="list-style-type: none"> ▪ STP systématique et régulier ▪ Numération plaquettaires ▪ Bilan lipidique
ANTIMETABOLITES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan hépatique (<i>Azathioprine</i>) ▪ Surveillance clinique digestive (<i>Mycophénolate mofétil</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NFS, Numération plaquettaires ▪ Activité TPMT* (<i>Azathioprine</i>) ▪ STP conseillé pour permettre une adaptation posologique ou en cas de risque d'interactions médicamenteuses

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)⁽¹⁾⁽⁵⁾

Le suivi des concentrations des immunosupresseurs est recommandé **systématiquement à chaque consultation pour les anticalcineurines et les inhibiteurs de la m-TOR** du fait de leur marge thérapeutique étroite et de la grande variabilité intra et interindividuelle de leur pharmacocinétique. Il a pour objectif d'individualiser la posologie en vue d'obtenir une bonne efficacité tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Le STP est également préconisé pour contribuer à l'adaptation posologique, quel que soit l'immunosupresseur, en cas :

- de signes de rejet ou de toxicité,
- d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier sa concentration sanguine ou plasmatique.

- Le STP des **inhibiteurs de la calcineurine** et des **inhibiteurs de la m-TOR** s'appuie sur la mesure des **concentrations sanguines résiduelles**.



La concentration est mesurée sur un prélèvement sanguin effectué avant la prise de l'immunosupresseur.

* Un déficit en Thiopurine Méthyltransférase (TPMT), enzyme impliquée dans le métabolisme de l'*azathioprine*, est recherché avant de débuter un traitement par *azathioprine* afin d'adapter les doses en vue de limiter le risque de toxicité hématologique.

- Le STP du **mycophénolate mofétil (CELLCEPT®)** s'appuie sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques sur l'intervalle interdose (AUC_{0-12H}) grâce à 3 prélèvements (20 min, 1h et 3h après la prise).
- Le **mycophénolate sodique (MYFORTIC®)** présente un profil pharmacocinétique très variable et non modélisable. De multiples prélèvements sont nécessaires pour l'estimation de l' AUC_{0-12H} .



L'arrêté du 12 novembre 2019 modifié précise les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être exclue, dont la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite lorsque les patients sont stabilisés avec un médicament. Sont notamment concernés par cette situation les spécialités à base d'*azathioprine*, de *ciclosporine*, d'*évérolimus* et de *mycophénolate*. En raison des variations de biodisponibilité d'un princeps aux génériques ou d'un générique à l'autre, **la substitution de ces immunosuppresseurs est déconseillée**.

CONSEILS DE PREVENTION ET D'AUTOSURVEILLANCE ⁽¹⁾⁽⁵⁾

Signes d'alerte imposant un avis médical

- **Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$**
- Douleur au niveau du greffon (fosse iliaque)
- Brûlures urinaires
- Hématurie
- Diminution du volume des urines
- Prise de poids brutale et inexpliquée
- œdème des membres inférieurs
- Augmentation de la pression artérielle

PREVENTION DU RISQUE INFECTIEUX :

- **Contrôler la température corporelle qui doit être inférieure à 38°C .** Chaque patient transplanté doit disposer d'un thermomètre à usage médical fonctionnel.
- **Surveiller l'apparition des signes évocateurs d'une infection :** fièvre, diarrhées, nausées, vomissements, maux de gorge, toux, brûlures à la miction, fatigue intense,
- **Appliquer les gestes barrières** (se laver régulièrement les mains, porter un masque notamment dans les lieux publics, éviter les contacts avec des personnes atteintes d'une infection,).
- En cas de coupure, griffure, petite blessure, **désinfecter immédiatement la plaie avec un antiseptique** (par exemple de la *chlorhexidine*).

- Pour les patients transplantés depuis plus de 6 mois : se faire vacciner contre la grippe saisonnière et la Covid 19, même si la réponse immunitaire peut être diminuée. Pour renforcer la protection du patient transplanté, vacciner également l'entourage.
- Respecter les précautions d'hygiène alimentaire (laver les fruits et les légumes, ne pas consommer des aliments crus d'origine animale, bien cuire la viande, ...).

PREVENTION DU RISQUE CARCINOLOGIQUE :

- Adopter les gestes de prévention solaire :
 - Eviter de s'exposer au soleil (notamment l'été entre 11 h et 17 h),
 - Porter des vêtements couvrants, un chapeau à bords larges et des lunettes de soleil,
 - Appliquer une crème solaire à indice de protection élevé (50+) sur les zones non couvertes.
- Surveiller toute modification de l'aspect de la peau.
- Consulter une fois par an un dermatologue à la recherche de signes évocateurs de cancer cutané.
- Arrêter le tabac (facteur de risque cardiovasculaire, de cancer et de perte du greffon).

PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE :

- Surveiller toute variation importante du poids.
- Mesurer régulièrement la pression artérielle à l'aide d'un auto-tensiomètre.
- Limiter les apports en sel, en sucres et en graisses.
- Pratiquer une activité physique régulière.

CONTRE-INDICATIONS ⁽¹⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

- Hypersensibilité à la substance active.
- Administration de vaccins vivants atténués (contre-indiquée pendant le traitement immunosupresseur et jusqu'à 3 mois après son arrêt).
- Utilisation du *mycophénolate* chez les femmes en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace.
- Association des inhibiteurs de la calcineurine et de la m-TOR avec le **MILLEPERTUIS** (diminution des concentrations sanguines de l'immunosupresseur, avec risque de baisse de son efficacité pouvant entraîner un rejet de greffe).
- Administration concomitante de *ciclosporine* et de *pitavastatine*, *rosuvastatine* ou *simvastatine* (augmentation de l'aire sous la courbe des statines, avec risque majoré de rhabdomolyse ou de néphrotoxicité).
- Prise d'**ULTRALEVURE®** (risque de fongémie à *Saccharomyces boulardii*).

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ⁽¹⁾⁽⁶⁾

Les principales interactions médicamenteuses contre-indiquées sont mentionnées dans la rubrique CONTRE-INDICATIONS (voir page 6).

ASSOCIATIONS DECONSEILLEES :

- **Tous les AINS** (dont les salicylés > 500 mg/j et les coxibs), **y compris sous formes topiques, augmentent le risque de néphrotoxicité** et ne doivent jamais être administrés chez le transplanté rénal.
- **Les inhibiteurs enzymatiques** (antifongiques imidazolés, macrolides, antiprotéases, **pamplemousse jus et fruit**, ...) augmentent la concentration sanguine des inhibiteurs de la calcineurine et de la m-TOR avec un risque majoré d'effets indésirables.

ASSOCIATION NECESSITANT UNE PRECAUTION D'EMPLOI :

- **Certaines statines** : la *ciclosporine* induit une augmentation de la concentration plasmatique des statines et **majore le risque de rhabdomyolyse**. En cas d'association avec la *ciclosporine*, la dose de l'*atorvastatine*, la *fluvastatine* ou la *pravastatine* doit donc être réduite. En revanche, conformément au Thésaurus des interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de la *ciclosporine* est formellement contre-indiquée avec la *pitavastatine*, la *rosuvastatine* ou la *simvastatine* (voir page 6).

ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE :

- **Les médicaments néphrotoxiques** (aminosides, *amphotéricine B*, ...) potentialisent la toxicité rénale des inhibiteurs de la calcineurine et imposent une surveillance étroite de la fonction rénale.
- **Les inhibiteurs de la pompe à protons** diminuent l'absorption du *mycophénolate mofetil*, avec risque potentiel de baisse de son efficacité.
- **Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon** diminuent l'absorption des immunosuppresseurs, justifiant de les prendre à distance (plus de 2 heures si possible).

EFFETS INDESIRABLES (EI)⁽¹⁾⁽⁵⁾

EI COMMUNS à tous les immunosupresseurs

- **Risque accru d'infections** (notamment pneumonies communautaires, infections urinaires, infections opportunistes).
- **Risque accru de développer des tumeurs malignes** (en particulier cancers cutanés et lymphomes).

Principaux EI SPECIFIQUES selon la classe pharmacologique

CORTICOÏDES	<ul style="list-style-type: none">• Rétention hydrosodée, HTA• Effet hyperglycémiant• Ostéoporose, fonte musculaire• Euphorie, excitation, insomnie
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<ul style="list-style-type: none">• Toxicité rénale• Tremblements• HTA• Hyperglycémie, diabète• Hyperlipidémie• Troubles cardiaques (<i>tacrolimus</i>)• Hirsutisme et hyperplasie gingivale (<i>ciclosporine</i>)
INHIBITEURS DE LA m-TOR	<ul style="list-style-type: none">• Thrombopénie• HTA• Protéinurie• Hyperlipidémie, hyperglycémie• Œdèmes périphériques• Retard de cicatrisation• Acné• Aphtes
ANTIMETABOLITES	<ul style="list-style-type: none">• Toxicité digestive, notamment diarrhées (<i>mycophénolate</i>)• Toxicité hématologique

EN PRATIQUE A L'OFFICINE

- **Ne pas substituer les immunosuppresseurs prescrits** ni changer de générique afin d'éviter les variations de biodisponibilité.
- **Sensibiliser le patient transplanté à l'importance d'une parfaite observance aux traitements immunosuppresseurs**, avec régularité des horaires et des modalités de prise. Si besoin, proposer des astuces pour éviter les oubli (utilisation d'un pilulier, programmation d'alarmes, stockage des médicaments à côté d'un objet utilisé quotidiennement, ...).
- **Insister sur la nécessité d'effectuer un suivi biologique et clinique régulier** afin d'évaluer la fonctionnalité du greffon, d'adapter si besoin la posologie des immunosuppresseurs (IS) et déceler d'éventuels effets indésirables liés aux IS.
- S'assurer que le patient connaît les **signes d'alerte évocateurs d'une infection (température ≥ 38°C, brûlures urinaires, troubles digestifs [voir page 5], ...)** ou d'un **dysfonctionnement du greffon**, justifiant de contacter au plus vite le centre de transplantation.
- **Insister sur l'importance de ne pas prendre de médicaments ni de compléments alimentaires sans le conseil d'un professionnel de santé** (contre-indication notamment avec **tous les AINS y compris sous forme topique, le MILLEPERTUIS et l'Ultra-Levure®**).
- **Rappeler au patient l'importance de respecter les conseils de prévention solaire** (voir page 6) et la nécessité d'un suivi annuel par un dermatologue.
- **En cas de coupure, griffure ou petite blessure, recommander l'utilisation d'un antiseptique** pour éviter le risque d'infection.
- **Encourager le respect des gestes barrières** (voir page 5).
- **Promouvoir la vaccination contre la grippe saisonnière et la Covid-19** pour les patients transplantés depuis plus de 6 mois et leur entourage.
- **Informier le patient de la nécessité de signaler son traitement immunosuppresseur à tout professionnel de santé consulté.**
- **Repérer les effets indésirables liés au traitement immunosuppresseur** et déclarer ceux qui sont inattendus au centre de pharmacovigilance de son territoire (Signalement-sante.gouv.fr).

➔ En cas de doute, il conviendra de se rapprocher du centre de transplantation.

Liste des abréviations

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASC/AUC : Aire sous la courbe/Area Under the Curve
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- ECG : Electrocardiogramme
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension artérielle
- IS : Immunosuppresseur
- MPA : Acide mycophénolique
- NFS : Numération Formule Sanguine
- PIH : Prescription Initiale Hospitalière
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- SUR : Surveillance particulière pendant le traitement
- TPMT : Thiopurine Méthyltransférase

Références :

- (1) *RCP - Base de données publique des médicaments*
- (2) *Meddispar* <http://www.meddispar.fr/>
- (3) *Immunosuppresseurs : les points essentiels* sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/particularites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
- (4) *Saint-Marcoux F, Woillard J-B, Monchaud C, Friedl J, Bocquentin F, Essig M, et al. How to handle missed or delayed doses of tacrolimus in renal transplant recipients? A pharmacokinetic investigation. Pharmacol Res. oct 2015; 100:281-7*
- (5) *HAS - Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations - Novembre 2007*
- (6) *Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM*
<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
- (7) *ANSM : Saccharomyces boulardii (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettre aux professionnels de santé (19/02/2018)*

Auteurs :

Claire FILLOUX, Pharmacien praticien attaché - Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Dupuytren Limoges.

Caroline MONCHAUD, Pharmacien biologiste PH - responsable de l'unité fonctionnelle de recherche clinique en pharmacologie et toxicologie - Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Dupuytren Limoges.

Fatouma TOURE, Néphrologue PU-PH – Cheffe du Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Dupuytren Limoges.

Jean-Philippe REROLLE, Néphrologue PH - Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Dupuytren Limoges.