

# FACILITER L'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR CHEZ LES TRANSPLANTÉS DU REIN

## -Test d'un système de coaching par smartphone -



A.SAINT-REMY, M. SPIROUX, L. WEEKERS, C. BONVOISIN, JM. KRZESINSKI  
Néphrologie – Hypertension-Transplantation- CHU Liège Belgique  
e-mail: a.saintremy@ulg.ac.be

### OBJECTIFS:

La non-adhérence (NAH) aux immunosuppresseurs figure parmi les causes à l'origine de la perte d'un greffon. Chez les adultes transplantés du rein (Ktr), on estime que la prévalence de la NAH est en moyenne de 28 % (8-65 %), elle expliquerait 20 % (2,5-80 %) des rejets tardifs et 16 % (10-64 %) des pertes de greffon<sup>1</sup>. Dès lors, il est essentiel de proposer des procédures de rappel de prise de médicaments aux patients transplantés parmi lesquelles le recours à l'm-Health.

Cette étude a pour buts: 1. d'évaluer l'utilité et l'efficacité d'une application smartphone d'aide à l'adhérence aux immunosuppresseurs: le Transplant Smartcoach®, 2. d'évaluer les comportements des patients avec leur traitement immunosuppresseur et d'identifier leurs barrières à l'adhérence.

### MÉTHODOLOGIE

Cinquante et un Ktr (greffe ≥ 1 an; ≥ 18 et < 75 ans) ont reçu un smartphone et ont utilisé quotidiennement l'application pendant 1 mois (Tab. 1). L'application détaillait chaque médicament du traitement immunosuppresseur, son dosage et l'heure de prise habituelle définie par les patients (« prise prévue »). Les patients devaient enregistrer chaque prise dans une fenêtre de tolérance de 2h (1h avant et 1h après l'heure de prise prévue). Toute prise non enregistrée 1h après l'heure prévue déclenchait l'appel téléphonique d'une infirmière pour rappeler au patient de prendre son médicament et s'informer de la raison de ce manque d'adhérence. Les barrières liées au traitement immunosuppresseur ont été évaluées sur base d'un questionnaire auto-administré. Une comparaison du coefficient de variation du taux résiduel de tacrolimus a été effectuée avant vs après l'utilisation du smartcoach afin d'évaluer l'effet de ce système de rappel.

**Définitions des paramètres exploités avec l'application (Fig 1)**

L'adhérence parfaite = % de prises effectuées à l'heure prévue.

Prises avancées = % de prises effectuées dans l'heure précédant l'heure prévue.

Prises tardives = % de prises effectuées dans l'heure qui suit l'heure prévue.

Fréquence des rappels = % des rappels effectués par l'infirmière.

Prises correctes = % de prises effectuées dans les limites de la fenêtre de 2 heures.

### RESULTATS

Nonante % des patients étaient traités par Tacrolimus et 10 % par Ciclosporine en association avec l'acide mycophénolique pour 41 % et avec le mycophénolate mofétile pour 49 %, 41 % étaient sous prednisolone. Quelle que soit la molécule, le pourcentage de prises correctes (dans la fenêtre de 2h) varie entre 96 et 98 % le matin et est sensiblement inférieure pour la prise du soir (94 %). Par contre, l'adhérence parfaite ne concerne en moyenne que 53,4 % des prises du matin du Prograf®, elle chute à 44,7 % pour les prises en soirée (P=0,07). On note que la fréquence des rappels opérés par l'infirmière est supérieure pour la prise du soir (6,2 %; P=0,068). Malgré l'intérêt évident d'une prise unique par jour, moins de 50 % des patients traités par Advagraf® ont respecté l'heure prévue (Tab. 2).

Alors qu'il n'y a pas de différence significative entre les prises de Cellcept® du matin et du soir, on observe que la fréquence des prises correctes du Myfortic® diminue significativement (P=0,033) en soirée conjointement à une augmentation des rappels effectués par l'infirmière (P= 0,026) (Tab. 3). Les prises tardives et une fréquence accrue des rappels concernent plus les patients < 50 ans et surtout ceux en activité professionnelle, par contre il n'y a pas de lien avec la durée de transplantation.

**Connaissances, méthodes de rappel et attitudes des patients**

- 52 % des patients utilisent un pilulier comme méthode de rappel de prise des médicaments
- 79 % préparent eux-mêmes leur traitement alors que 21 % sont assistés par un tiers
- 96 % savent que la NAH aux immunosuppresseurs peut provoquer le rejet du greffon
- 49 % déclarent ne jamais avoir oublié de prendre leurs immunosuppresseurs

**Barrières à l'adhérence aux immunosuppresseurs**

Le respect des horaires de prises et la complexité du traitement médicamenteux sont cités par 60 % des patients comme des contraintes qui nuisent à l'adhérence aux immunosuppresseurs (Tab. 4)

**Évaluation du test de coaching par smartphone**

Une variabilité élevée de l'exposition au Tacrolimus a été décrite comme un prédicteur indépendant de rejet et de perte de greffon<sup>2</sup>. Dans cette étude, la variabilité du taux résiduel de Tacrolimus, exprimée par le coefficient de variation (CV %) calculé après l'utilisation du Smartcoach (sur 6 mois), a chuté de 32,6 % par rapport au CV calculé sur un an avant le test (P=0,027) (Tab. 5). Parmi les déterminants de la variabilité du taux résiduel de Tacrolimus figure l'adhérence du patient à son traitement, ce résultat pourrait témoigner d'un effet significatif de ce système de coaching sur le respect des horaires de prises de médicaments.

### CONCLUSIONS

L'adhérence aux immunosuppresseurs est un risque modifiable sur lequel on peut agir pour diminuer l'incidence de perte de greffon chez le transplanté du rein.

Plusieurs méthodes existent pour améliorer cette adhérence, nous en avons testé une: le Transplant Smartcoach®. Ce système de coaching s'est révélé facile d'utilisation et efficace pour maintenir une adhérence aux immunosuppresseurs dans une fenêtre de 2 heures.

- Sur une période d'1 mois, l'adhérence parfaite a concerné un maximum de 53 % des prises quotidiennes.
- Cette adhérence chute pour le médicament du soir chez les patients dont le traitement exige 2 prises/j.
- Les moins de 53 ans et ceux qui travaillaient avaient une moins bonne adhérence.
- Le respect des intervalles de temps entre 2 prises et la lourdeur du traitement global constituent de réelles difficultés pour le transplanté du rein.

Couplé à une éducation du patient, ce système mérite d'être proposé particulièrement aux nouveaux greffés afin de les aider à appréhender et respecter une observance rigoureuse dès le début, ce qui devrait contribuer positivement à la survie de leur greffon.

	Moyenne ± et
Age (années)	52 ± 12
H/F	28/23
Durée de transplantation (années)	3,7 ± 1
Temps d'attente de greffe (mois)	13 ± 13 [0-54]
Hémodialyse avant greffe	88 %
Nombre d'immunosuppresseurs	2,3 ± 0,5
Nombre de médicaments en plus du traitement immunosup.	7,2 ± 3
Greffe cadavérique	92 %
Donneur vivant	8 %
En activité professionnelle	35 %
Tacrolimus	90 %
Cyclosporine	10 %
Acide mycophénolique/mycophénolate mofétile	90 %

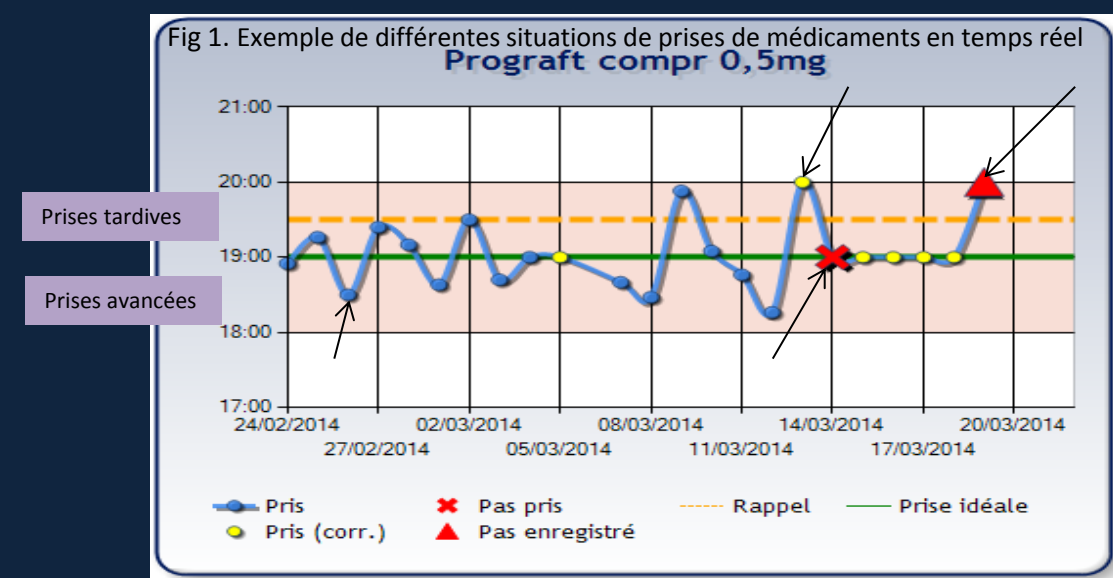


Tableau 2: Profils des prises de Tacrolimus et Ciclosporine

	% prises correctes	Adhérence parfaite <sup>1</sup> (%)	% prises de 0-1h avant l'heure habituelle	% prises de 0-1h après l'heure habituelle	% de rappels par l'infirmière	% de "pas pris" <sup>2</sup>
<b>TACROLIMUS</b>						
Advagraf® (N=34)	97,3 ± 4,2 [82-100]	47,3 ± 35,7 [0-100]	20 ± 30,2 [0-100]	31,4 ± 30,4 [0-100]	2 ± 3,4 [0-14]	0,8 ± 1,4 [0-5]
P*: Comparaison Advagraf® vs Prograf® (du matin)	0,45	0,53	0,93	0,95	0,45	0,8
Prograf® Matin (N=11)	96,3 ± 4,2 [90-100]	53,4 ± 21,5 [27-81]	19 ± 21,8 [0-50]	24 ± 12 [8-52]	3,1 ± 4,1 [0-10]	0,6 ± 1,4 [0-4]
P**: Comparaison Prograf® matin vs soir	0,31	0,07	0,86	0,48	0,068	0,10
Prograf® Soir (N=11)	94,3 ± 5,5 [83-100]	44,7 ± 23,5 [10-97]	17 ± 25 [0-75]	31,7 ± 25 [0-80]	6,2 ± 6,4 [0-20]	1,3 ± 1,8 [0-4]
<b>CICLOSPORINE</b>						
Neoral® Matin (N=5)	98,3 ± 2,3 [96-100]	42,4 ± 32,8 [6-78]	39,2 ± 42 [0-94]	16,6 ± 16 [0-40]	0,9 ± 2 [0-4]	0,8 ± 1,8 [0-4]
P**: Comparaison Neoral® matin vs soir	0,65	0,22	0,71	0,46	0,65	-
Neoral® Soir (N=5)	97,6 ± 3,5 [92-100]	51,3 ± 29 [22-91]	36 ± 32 [0-70]	10,5 ± 12 [0-29]	1,6 ± 2,2 [0-4]	0,8 ± 1,7 [0-4]

<sup>1</sup> Compliance parfaite: médicament pris exactement à l'heure prévue

<sup>2</sup> « Pas pris »: le patient a enregistré qu'il n'a pas pris son médicament

P\*: test U Mann-Whitney/ P\*\* : test de Wilcoxon

Tableau 3: Profils des prises de mycophénolate mofétile et d'acide mycophénolique

	% prises correctes	Adhérence parfaite <sup>1</sup> (%)	% prises de 0-1h avant l'heure habituelle	% prises de 0-1h après l'heure habituelle	% de rappels par l'infirmière	% de "pas pris" <sup>2</sup>
Corticoides (N=20)	97 ± 4 [85-100]	45 ± 31 [0-100]	25 ± 32 [0-94]	27 ± 22 [0-85]	2 ± 4 [0-12]	0,80 ± 1,5 [0-4]
<b>MYCOPHENOLATE MOFÉTILE/ACIDE MYCOPHENOLIQUE</b>						
Cellcept® Matin (N=25)	96 ± 5 [82-100]	44 ± 30 [0-96]	20 ± 28 [0-94]	31 ± 27 [0-85]	3 ± 4 [0-14]	0,7 ± 1,3 [0-4]
P: Comparaison Cellcept® matin vs soir	0,10	0,13	0,24	0,19	0,29	0,24
Cellcept® Soir (N=25)	94 ± 9 [64-100]	39 ± 26 [0-88]	17 ± 24 [0-82]	38 ± 27 [0-100]	5 ± 8 [0-32]	1 ± 3 [0-12]
Myfortic® Matin (N=21)	98 ± 3 [92-100]	57 ± 32 [0-100]	20 ± 30 [0-100]	21 ± 19 [0-60]	1 ± 2 [0-5]	1 ± 1,5 [0-4]
P: Comparaison Myfortic® matin vs soir	0,033	0,16	0,42	0,15	0,026	0,92
Myfortic® Soir (N=20)	95 ± 8 [67-100]	53 ± 34 [0-100]	19 ± 28 [0-100]	23 ± 24 [0-75]	4 ± 5 [0-18]	1,4 ± 4 [0-17]

P: test de Wilcoxon

Tableau 4: Barrières à l'adhérence aux immunosuppresseurs

Contraintes liées à la prise des immunosuppresseurs (N= 47)	% (N)
Le respect des horaires et intervalles des prises	60 % (28)
Le surplus des médicaments à prendre autres qu'immunosuppresseurs	12,8 % (6)
Complexité de la posologie (1/4, 1/2, 3/4 de comprimé)	6,4 % (3)
Le coût des médicaments	32 % (15)
N'éprouvent pas de contraintes	

Tableau 5: Comparaison de la variabilité du taux résiduel de Tacrolimus avant et après l'utilisation du Smartcoach

CV (%) du taux résiduel de Tacrolimus avant l'utilisation du Smartcoach.* (N=31)	CV (%) du taux résiduel de Tacrolimus après l'utilisation du Smartcoach.* (N=31)	P
24,10 ± 17,20	16,22 ± 13,50	0,027
Différence moyenne « avant/après » = 7,9 % [0,93 -14,8] soit une chute moyenne de la variabilité de 32,6 %		
*: moyenne des taux mesurés pendant 1 an avant l'utilisation du Smartcoach		

1. Schäfer-Keller et al. American journal of Transplantation 2008;8:616-626

2. Shuker et al. Transplant International 2016;29:1158-1167

Thanks to the team of REMEDUS Society (Aartselaar,Be) for technical support and to Novartis®