



Point de vigilance : Non substitution des différentes spécialités de TACROLIMUS



CAS CLINIQUE

- Patient de 68 ans, 85kg pour 1m72 hospitalisé en Cardiologie pour décompensation cardiaque.
- **Principaux antécédents** : coronaropathie stentée, FA permanente, rétrécissement aortique avec TAVI, AOMI, HTA, diabète type 2 avec néphropathie, transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire sur cirrhose éthylique
- **Traitement journalier habituel** : Eliquis® 5mg 1-0-1, Kardégic® 75mg 0-1-0, Bisoprolol 5mg 1-0-1, Eupressyl® LP 60mg 2-0-2, Icaz® LP 5mg 1-0-0, Ramipril 5mg 1-0-1, Furosémide 40mg 2-2-0, Atorvastatine 40mg 0-0-1, Advagraf® LP 1mg 2-0-0, Myfortic® 360mg 2-0-2, Abasaglar® 6UI soir, Novorapid® selon glycémies, Alprazolam 0,25mg 0-0-1 (si besoin), Vit B1-B6 250/35mg 1-1-1, ZymaD® 50000 UI/mois
- Hospitalisé pour décompensation cardiaque avec **ordonnance hospitalière** : Eliquis® 2.5mg 1-0-1, Kardégic® 75mg 0-1-0, Bisoprolol 5mg 1-0-1, Ramipril 10mg 1-0-0, Furosémide IV 250mg/24h continu + bolus 80mg 0-1-0, Kaléorid® LP 600mg 0-1-0, Atorvastatine 40mg 0-0-1, Isosorbide IV 5mg/h continu, Prograf® LI 2mg 1-0-0, Myfortic® 360mg 2-0-2, Abasaglar® 6UI soir, Novorapid® selon glycémies, Alprazolam 0.25mg 0-0-1
- Remarque : Vit B1B6 non repris car pas d'indication retrouvée / Eupressyl® et Icaz® non repris car réévaluation du traitement anti-HTA
- **Biologie utile** : Tacrolémie 8.2ng/mL à l'entrée, Créatinine : 22 mg/L (194µmol/L) (IRA sur IRC, créatinine de base à 15mg/L)

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

- **LES BONS REFLEXES** :
 - Patient transplanté = **vigilance sur son traitement habituel et sa reconduction hospitalière**. Récupération du dernier traitement / dosage en cours (évolution régulière)
 - Dosage immunosuppresseurs (1) : Tacrolimus et Mycophénolate Mofétil = **médicaments à marge thérapeutique étroite** (MTE) + identifier impacts cliniques évoquant sous/surdosage
 - Suivi thérapeutique par :
 - dosage des concentrations résiduelles pour le tacrolimus
 - pas de suivi particulier pour le mycophénolate sodique (MYFORTIC®)
 - Surveiller la fonctionnalité des organes d'élimination.
 - Exemple : *risque d'augmentation des concentrations en tacrolimus si insuffisance hépatique.*
 - Repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses (2)
- **DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS** :
 - **[Médicament non indiqué]** : "Prescription hospitalière de PROGRAF® LI 2mg 1-0-0 alors que le patient avait à domicile ADVAGRAF® LP 1mg 2-0-0 => les 2 cinétiques de libération du principe actif sont différentes." (3)(4)
- **INTERVENTION PHARMACEUTIQUE** :
 - **[Substitution/échange]** : Reprendre ADVAGRAF® LP à la place de PROGRAF LI® = **Acceptée**
 - **COTATION CLEO** : **3C** (risque inefficacité immunosuppresseur) / **0E** (même coût intrahospitalier) / **1O** (amélioration sécurité)

POUR ALLER PLUS LOIN

- Adaptation dosage tacrolimus en fonction de la tacrolémie résiduelle (*cible à atteindre différente (5) selon organe transplanté, temps de greffe et tolérance patient : toujours vérifier la cible déterminée par les transplantateurs dans le dossier patient*)
- Néphrotoxicité du tacrolimus (6) : surveillance de la fonction rénale
- Risque d'erreur (7)(8) entre les différentes spécialités de tacrolimus qui **NE SONT PAS SUBSTITUABLES entre elles, sauf avis du transplantateur** :
 - PROGRAF®, ADOPORT®, MODIGRAF® : libération immédiate (LI) en 2 prises/j
 - ADVAGRAF® : libération prolongée (LP) en 1 prise/j
 - ENVARUSUS® : libération modifiée (LM) en 1 prise/j
 - Prograf / Modigraf / Adoport vers Prograf / Modigraf / Adoport = posologie journalière 1:1 en 2 prises/j
 - Prograf / Modigraf / Adoport vers Advagraf = posologie journalière 1:1 en 1 prise/j
 - Prograf / Modigraf / Adoport / Advagraf vers Envarsus = posologie journalière 1:0,7 en 1 prise/j
 - **toujours avec contrôle tacrolémie dans les 48h**
- Education Thérapeutique du Patient :
 - insister sur prise à **jeun, à heure fixe et sans oubli**
 - importance de l'adhésion thérapeutique des traitements anti-rejets
 - éviter l'automédication, les aliments pouvant interagir avec les médicaments
- Adaptation demi-dose ELIQUIS® (2.5mg x2/j) si 2 des 3 critères suivants : âge > 80ans, poids < 60kg, créatinine > 1.5 mg/dL (= 15mg/L) OU insuffisance rénale chronique sévère seule (DFG 15-29mL/min/1.73m²) (9)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Billaud, É.-M.; Marquet, P.; Saint-Marcoux, F.; Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. Biologie médicale, 2018-01-01, Volume 13, Issue 3, 1-4
- (2) Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, mise à jour du 20/10/2020 et DDI predictor: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
- (3) VIDAL Médicaments 2021, mise à jour du 05/07/2021
- (4) RCP des molécules de l'EMA (dernière consultation en juin 2022)
- (5) Catalogue Immunosuppresseurs - CHU Bordeaux, <https://catbio.chu-bordeaux.fr/Prescription/Infos-complémentaires-pour-l-interpretation/Dosage-des-immunosuppresseurs-Zones-therapeutiques.pdf> (dernière consultation le 28/09/22)
- (6) Pallet N. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs. Néphrologie 2015;12(3):1-9
- (7) Prograf et Advagraf, risque de confusion. Lettre aux professionnels de santé, note ANSM du 09/01/2009
- (8) Cohen MR, Smetzer JL. Multifactorial Causes of Tacrolimus Errors: Confusion With Strength/Formulation, Look-Alike Names, Preparation Errors, and More Ensuring Safety of Recipes for Drug Compounding Please, no more teaspoon dosing. Hospital Pharmacy. 2018;53(3):142-145
- (9) Guide de prescription ELIQUIS (BMS – 07/2019)