



ETP en transplantation d'organe solide

Immunosuppresseurs

Mai 2026

Préambule

L'éducation thérapeutique du patient transplanté d'organe solide a pour objectif d'aider les patients transplantés à acquérir la plus grande autonomie possible dans leur parcours de soins. Un référentiel de compétences national en transplantation d'organe solide a récemment été élaboré dans une dynamique d'harmonisation des pratiques en ETP en transplantation (Monchaud C et al. 2023). Dans la continuité, une documentation à destination des acteurs impliqués dans l'ETP en transplantation d'organe solide a été rédigée, afin que les messages délivrés aux patients soient, eux aussi, harmonisés entre les équipes.

En effet, une enquête de pratiques auprès de douze programmes de transplantation, répartis dans dix villes françaises et couvrant les principaux organes solides a mis en évidence une hétérogénéité des messages destinés aux patients dans le cadre des ateliers d'éducation thérapeutique sur le thème des médicaments immunosuppresseurs, en particulier sur les modalités de prise par rapport aux repas, la conduite à tenir en cas d'oubli, de vomissement ou de décalage horaire, et les interdits alimentaires en lien avec le risque d'interactions.

Ce document à destination des équipes de transplantation repose sur l'enquête de pratiques et une analyse de la littérature et récapitule **les principaux messages sur les modalités de prise des immunosuppresseurs** (Monchaud C et al. 2026). Il a été élaboré sous l'égide des commissions Médicament et ETP-Parcours de soins de la **Société Francophone de Transplantation**, du groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements de la **Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique**, ainsi que de la **Société Française de Pharmacie Clinique**, avec la participation de professionnels de santé impliqués en transplantation et de représentants d'associations de patients. Il n'est pas destiné aux patients directement, mais a pour vocation de servir de **support aux professionnels impliqués dans l'animation d'ateliers individuels ou collectifs s'intégrant dans le thème « Gestion du traitement »**. Son objectif est d'harmoniser les messages délivrés aux patients transplantés, entre les centres et entre les praticiens, étant entendu que les messages transmis dans une démarche éducative sont toujours contextualisés dans la vie des patients, dans un objectif d'autonomie et de **maîtrise maximale du rapport bénéfice/risque au quotidien**.

Contexte pharmacologique et clinique

De nombreux travaux rapportent une augmentation du risque de rejet ou de perte du greffon en cas de variabilité importante des concentrations sanguines d'immunosuppresseurs (Kuypers DRJ et al. 2020, Gonzales HM et al. 2020, Schumacher L et al. 2021, Morais MC et al. 2023). **Le traitement immunosuppresseur doit donc être pris par les patients dans des conditions qui limitent au maximum la variabilité des concentrations.** Les principales sources de cette variabilité, dépendantes des patients et donc maitrisables, sont les modalités de prise du traitement lui-même ainsi que les interactions avec certains aliments (pamplemousse), produits de médecine complémentaire (compléments alimentaires, phytothérapie) ou médicaments pris en automédication. Une bonne organisation des modalités de prise est donc indispensable. Par ailleurs, les interactions médicamenteuses constituant bien souvent la source de cette variabilité, les équipes médicales doivent prévenir leur survenue et en surveiller l'impact grâce au Suivi Thérapeutique et Pharmacologique (STP) et à l'ajustement des posologies.

Les médicaments concernés par ce document sont les inhibiteurs de la calcineurine, les inhibiteurs de la mTOR et le mycophénolate (mofétil et sodique). Notons que chez ces patients prenant des **corticoïdes** au long cours, ils doivent être administrés **le matin pendant un repas**, afin de limiter le risque d'insuffisance surrénalienne, d'ulcère et les effets indésirables neuropsychiatriques (impact sur le sommeil).

Modalités de prise des immunosuppresseurs

Le traitement immunosuppresseur doit être pris **sans interruption, en respectant les intervalles entre les prises (12 ou 24 h selon les médicaments) et toujours à la même heure et de la même manière par rapport aux repas** afin de limiter la variabilité pharmacocinétique. Les patients transplantés d'organe solide doivent donc être sensibilisés aux règles suivantes, qui permettent de limiter la variabilité des concentrations :

- 1- Prendre quotidiennement ses immunosuppresseurs, de façon continue (ne pas les oublier)
- 2- Prendre ses immunosuppresseurs à heures régulières
- 3- Prendre ses immunosuppresseurs de la même manière selon les repas
- 4- Respecter l'intégrité de la forme galénique et ne pas prendre l'initiative de l'altérer ; en cas de forme inadaptée, des formes galéniques appropriées doivent être envisagées en concertation avec l'équipe de transplantation

Horaires de prise

Les immunosuppresseurs doivent être pris toutes les 12 ou 24 heures selon les spécialités ; il est primordial pour le patient de respecter cet intervalle de prise. En tenant compte de cette recommandation, **le choix initial de l'heure de prise, sera défini en concertation avec le patient en tenant compte de son quotidien**. Notons néanmoins qu'un écart de ± 1 heure autour de l'horaire cible peut être toléré afin de réduire le stress pouvant être induit par des exigences de respect strict de l'heure de prise. Notons également que l'existence d'un rythme nyctéméral dans la pharmacocinétique du tacrolimus, avec une absorption moins importante et ralentie le soir par rapport au matin, est débattue (Fontova P et al. 2021, Park SI et al. 2007). Les concentrations résiduelles cibles recommandées correspondant à des concentrations mesurées le matin, **une prise le matin doit être privilégiée** lorsque le tacrolimus est prescrit avec une **forme à libération prolongée** (Brunet M et al. 2019). L'information de l'heure de dernière prise de l'immunosuppresseur est indispensable afin de vérifier si le prélèvement a bien été effectué 12 ou 24 h après la prise, selon les spécialités, et d'interpréter la concentration mesurée. En effet, la concentration n'est strictement résiduelle que si elle est mesurée 12 ou 24 h après l'administration du médicament. La concentration mesurée peut être plus élevée si le prélèvement a été effectué trop tôt ou plus faible si le prélèvement a été fait trop tard par rapport à la dernière prise.

Prise par rapport aux repas

L'administration des immunosuppresseurs doit être organisée dans l'objectif de **minimiser la variabilité pharmacocinétique**, en particulier liée à la variabilité de leur **absorption**. L'absorption de tous les immunosuppresseurs à l'exception du mycophénolate est influencée par la présence d'un bol alimentaire dans l'estomac. Ils doivent donc toujours être pris de manière régulière par rapport aux repas (RCP de tous les IS sauf mycophénolate).

En outre, l'absorption du tacrolimus est maximale lors d'une administration à distance des repas, et la diminution de l'absorption en présence de nourriture est d'autant plus importante que le repas est riche en graisses (Bekersky I et al. 2001, Stiff F et al. 2016). C'est la raison pour laquelle les RCP de toutes les spécialités contenant du tacrolimus stipulent qu'idéalement, il doit être pris **à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas** (RCP PROGRAF, ADOPORT, MODIGRAF, ADVAGRAF, CONFEROPT, ENVARISUS, Brunet M et al. 2019). Un effet comparable a été rapporté pour la ciclosporine (Bennani Rtel M et al. 2020).

Par ailleurs, l'évérolimus doit être pris en même temps que la ciclosporine ou que le tacrolimus (RCP CERTICAN). Le sirolimus doit quant à lui être pris 4 heures après la dose de ciclosporine (RCP RAPAMUNE).

L'organisation des patients doit **limiter au maximum les risques d'oublis de prise** et la ritualisation fait partie des moyens permettant de limiter les oublis. Dans ce contexte, **la prise du tacrolimus au moment des repas** a été proposée par certains auteurs (Christiaans M et al. 1998, van Duijnhoven E

et al. 1998, Stiff F et al. 2016, Gustavsen M et al. 2020). Elle peut être envisagée, **si les contraintes de prise en dehors des repas induisent un risque d'oubli et à la condition que celle-ci soit régulière au cours du temps et associée avec du suivi thérapeutique pharmacologique**. Ce suivi thérapeutique est basé sur le suivi des concentrations résiduelles (mesurées 12 ou 24 h après l'administration, selon les spécialités), et idéalement sur l'aire sous la courbe (AUC) lors de la mise en place de toute nouvelle modalité de prise ou en cas d'événement clinique ou biologique faisant suspecter un déséquilibre du traitement immunosuppresseur (Brunet M et al. 2019).

Les adaptations temporaires des horaires de prise et des modalités de prises par rapport aux repas, liées à des **contraintes culturelles ou religieuses**, par exemple pendant le Ramadan, doivent être anticipées et organisées avec l'équipe de transplantation. Elles doivent viser à **préserver l'intervalle de prise et la régularité des conditions d'administration**. Le STP est particulièrement recommandé lors de la mise en place et à l'arrêt de cette organisation temporaire.

Les mêmes contraintes s'appliquent chez les patients bénéficiant d'une alimentation par voie nasogastrique, si l'administration par voie orale est maintenue. Dans le cas où l'administration par voie orale, sans modification de la forme galénique, serait impossible, la forme galénique appropriée doit être envisagée en concertation avec l'équipe de transplantation.

Gestion des oublis

Il convient d'explorer avec le patient les outils à sa disposition qui lui permettront de ne pas oublier la prise de ses immunosuppresseurs, notamment **alarmes et ritualisation de la prise** : par exemple, prise au lever, au moment du brossage des dents, stockage des médicaments à côté d'un objet utilisé quotidiennement, utilisation d'un pilulier, utilisation du plan de prise remis par le pharmacien...

L'utilisation d'un pilulier présente l'avantage de permettre l'identification d'un éventuel oubli de prise. En cas d'utilisation d'un pilulier, il est recommandé de ne pas déconditionner les immunosuppresseurs. Dans le cas où la taille du pilulier serait insuffisante par rapport au volume des médicaments, afin de favoriser l'adhésion thérapeutique du patient et en accord avec l'équipe de transplantation, il pourrait être autorisé de déconditionner les IS sous réserve de garantir de bonnes conditions de conservation du pilulier : à l'abri de lumière, de l'humidité et à température ambiante.

La ritualisation doit tenir compte de l'importance de la régularité des heures de prises. Toute modification dans le rythme de vie du patient (grasse matinée le week-end, vacances, sorties, etc.) peut modifier les rituels et induire un oubli de prise. Ceci doit être pris en compte lors de l'organisation de la prise des immunosuppresseurs avec le patient. Le patient peut être invité, par exemple, à toujours avoir sur lui une ou deux doses d'avance, afin de faire face à une situation non anticipée telle qu'une invitation ou une sortie non prévue, un retard dans les transports ou un accident.

Si le patient a oublié une prise et qu'il s'en aperçoit, une action corrective doit être mise en place afin de limiter au maximum la diminution des concentrations sanguines d'immunosuppresseurs, et donc la sous-exposition et le risque de rejet.

Les RCP de tous les immunosuppresseurs stipulent qu'il ne faut **jamais prendre de double dose** pour compenser la dose oubliée. Pour le tacrolimus, les notices patient de PROGRAF, ADOPORT et MODIGRAF proposent d'attendre le moment de la prochaine prise et de continuer à prendre les doses comme auparavant. L'impact des oublis de prise sur l'exposition au tacrolimus et au mycophénolate a été exploré **chez l'adulte** par modélisation pharmacocinétique (Saint-Marcoux F et al. 2015, Arraki-Zava S et al. 2026, Maizaud F et al. 2025). Pour le tacrolimus comme pour le MMF, il a été montré qu'un saut de prise induisait un risque important de sous-exposition, quelle que soit la formulation (libération immédiate ou prolongée), et que cette option devait être écartée.

L'impact d'un saut de prise sur les concentrations sanguines d'immunosuppresseurs est illustré ci-dessous pour le tacrolimus à libération immédiate (Saint-Marcoux F et al. 2015).

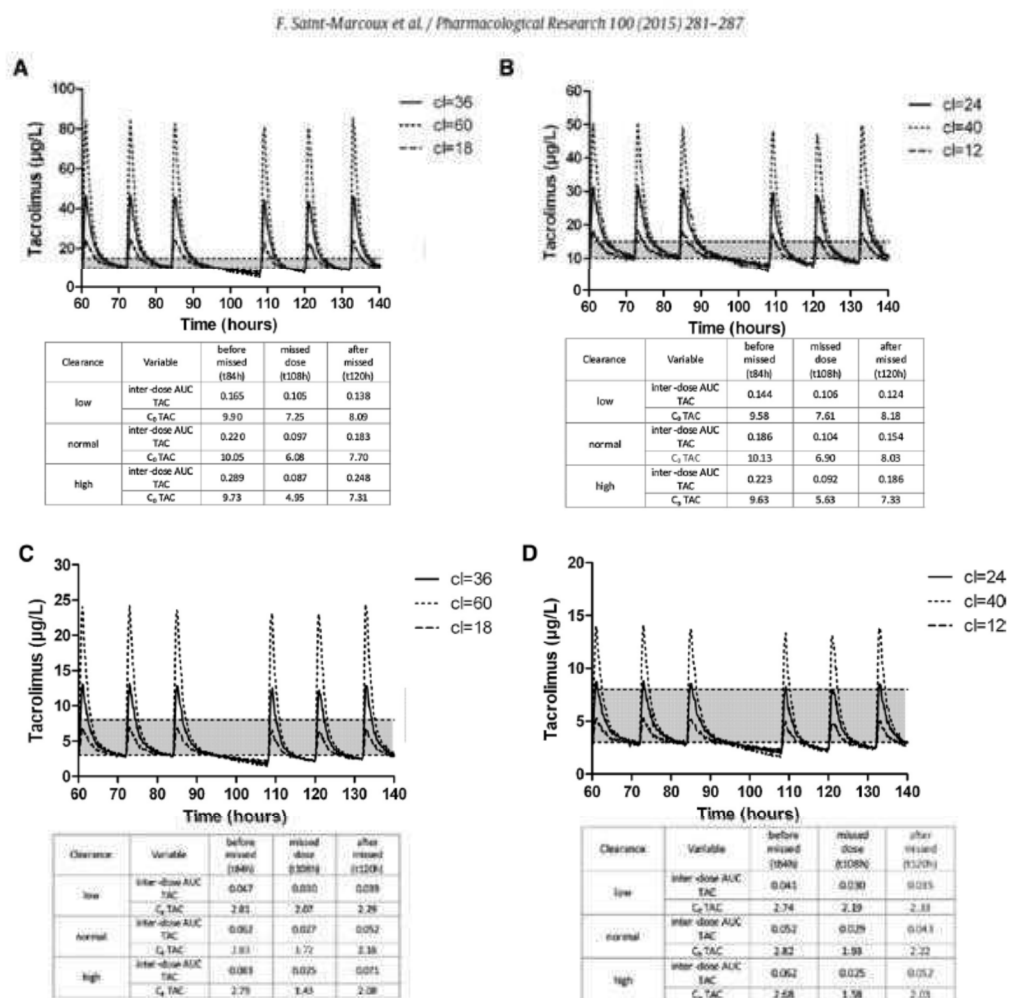


Fig. 1. Evolution of blood concentrations-at pharmacokinetic steady-state in the event of a missed dose. A: tacrolimus with standard exposure in a CYP3A5 expressor; B: tacrolimus with standard exposure in a CYP3A5 non-expressor; C: tacrolimus with minimized exposure in a CYP3A5 expressor; D: tacrolimus with minimized exposure in a CYP3A5 non-expressor C₀ is µg/L, AUC is mg²/h/L; The shaded areas represent the trough concentration therapeutic range.

Dans ce contexte, il a été préconisé de privilégier un **rattrapage de l'oubli**. Le message simplifié suivant est retenu : **si l'oubli est constaté dans les 6 heures (libération immédiate) ou 12 heures (libération prolongée) suivant l'heure théorique de prise, la dose oubliée doit être prise immédiatement. Au-delà, il est recommandé d'attendre l'heure de prise suivante et de prendre la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle** (cf. exemples ci-après). La forme galénique ne doit néanmoins pas être altérée. Aussi, dans le cas où aucune formulation ne permettrait de prendre une demi-dose (par exemple, CELLCEPT® 750 ou 1250 mg x 2/jour), la dose de rattrapage doit être arrondie au dosage disponible inférieur (par exemple, 250 mg pour une dose oubliée de 750 mg et 500 mg pour une dose oubliée de 1250 mg). A cet effet, il peut être intéressant que le patient dispose d'une boîte de médicament contenant le dosage lui permettant de prendre une demi-dose (par exemple, du PROGRAF® 0,5 mg s'il prend habituellement 1 mg x 2/jour). Afin que cette modalité de gestion des oublis n'induisse pas d'erreur médicamenteuse, **il est indispensable que l'équipe de soin s'assure de la capacité du patient à la comprendre et de sa compréhension effective**. Selon les cas, il peut être recommandé au patient d'appeler son centre de transplantation qui le guidera dans le rattrapage de l'oubli.

Gestion des oublis de prise : exemples

Exemple 1 : Tacrolimus à libération immédiate, 1 mg x 2/jour, à 8h et 20h ; oubli de la prise du matin

- Si l'oubli est constaté entre 8h et 14h :
 - Prendre immédiatement la dose oubliée (1 mg)
 - Puis, poursuivre son traitement comme habituellement (1 mg à 20h)
- Si l'oubli est constaté entre 14h et 20h :
 - Ne pas prendre immédiatement la dose oubliée
 - Prendre la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle à 20h (1,5 mg)
 - Poursuivre ensuite son traitement comme habituellement (1 mg le lendemain à 8h)

Exemple 2 : Tacrolimus à libération prolongée, 1 mg x 1/jour, à 8h ; oubli de la prise

- Si l'oubli est constaté entre 8h et 20h :
 - Prendre immédiatement la dose oubliée (1 mg)
 - Puis, puis poursuivre son traitement comme habituellement (1 mg le lendemain à 8h)
- Si l'oubli est constaté entre 20h et 8h le lendemain :
 - Ne pas prendre immédiatement la dose oubliée
 - Prendre la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle lors de la prise suivante (1,5 mg à 8h le lendemain de l'oubli)

Poursuivre ensuite son traitement comme habituellement (1 mg le surlendemain à 8h)

Pour toutes les autres spécialités, à l'exception de la RAPAMUNE, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. Pour la RAPAMUNE, la même consigne s'applique mais un intervalle de 4 heures par rapport à la prise de ciclosporine doit être respecté.

Dans tous les cas, **le patient doit être encouragé à prévenir l'équipe de transplantation de ses oublis de prises, a fortiori lorsque ceux-ci sont répétés**, afin de revoir son organisation. Par ailleurs, les oublis de prise doivent être pris en compte pour l'interprétation des concentrations d'immunosuppresseurs. Tout oubli récent avant un contrôle des concentrations doit donc être signalé au pharmacologue biologiste, qui peut ainsi ajuster son interprétation.

Gestion des changements d'heure et décalages horaires

Le **changement d'heure** induit une modification de l'heure de prise d'une heure, ce qui revient à avancer ou reculer une fois l'heure de prise des immunosuppresseurs. Il est donc recommandé de proposer au patient de **se caler sur la nouvelle heure et de ne pas modifier ses habitudes de prise**.

En cas de voyage, il est recommandé, afin de limiter au maximum les oublis de prise, de **maintenir les heures habituelles de prise sur le nouveau fuseau horaire** (voir les exemples ci-dessous).

Gestion des décalages horaires : exemples

Exemple 1 : Voyage Paris – New York

- Heures habituelles de prise : 8h – 20h
- Décalage horaire : 6h de retard
- Aller : départ de Paris, 10h

Le jour du départ, le patient prend ses immunosuppresseurs à 8h, heure de Paris. Une fois dans l'avion, il recule sa montre de 6h : au moment de décollage il est donc 4h du matin, heure de New York. Il reprend ses immunosuppresseurs lorsque sa montre affiche 8h (soit en réalité 6h après la prise précédente) puis poursuit ses prises de médicaments à 8h et 20h pendant toute la durée du séjour.

Exemple 2 : Voyage Paris – Pékin

- Heures habituelles de prise : 8h – 20h
- Décalage horaire : 7h d'avance
- Aller : départ de Paris, 10h

Le jour du départ, le patient prend ses immunosuppresseurs à 8h, heure de Paris. Une fois dans l'avion, il avance sa montre de 7h : au moment du décollage il est donc 17h, heure de Pékin. Il reprend ses immunosuppresseurs lorsque sa montre affiche 20h (soit en réalité 5h après la prise précédente) puis poursuit ses prises de médicaments à 8h et 20h pendant toute la durée du séjour.

Le retour aux heures de prises sur le fuseau horaire français est fait au retour du voyage. *Nota* : en cas de voyage en avion ou en bateau type ferry, il est recommandé que le patient conserve ses immunosuppresseurs avec lui dans son bagage à main, afin d'éviter le risque de perte ou d'altération du médicament avec la température (élevée ou négative) dans la soute ou dans la cale. Il est également recommandé que le patient voyage avec une liste actualisée de ses traitements.

Conduite à tenir en cas de vomissements

Compte-tenu de la vitesse d'absorption des immunosuppresseurs, avec une absorption complète allant de 30 minutes à 3 heures (Noble S et al. 1995, Mahalati K et al. 2001, Staatz C et al. 2004, Kirchner GI et al. 2004, Monchaud C et al. 2009, Shipkova M et al. 2016, Bergan S et al. 2021), il est recommandé de reprendre le médicament si le vomissement survient **dans l'heure suivant sa prise**. Au-delà, le médicament ne doit être repris que s'il est **visible dans le contenu gastrique**. Dans le cas contraire, le patient devra attendre l'heure de prise suivante et prendre la dose habituelle d'immunosuppresseur. En cas de vomissements persistants, d'impossibilité de prendre les traitements de manière effective ou de signes de déshydratation, le patient doit contacter rapidement l'équipe de transplantation ou consulter.

Conduite à tenir en cas de troubles de la déglutition

Les formes comprimés, gélules ou capsules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent être **ni ouvertes, ni coupées, ni mâchées, ni écrasées**. En cas de difficultés de prise, des formes buvables ou dispersibles doivent être envisagées lorsqu'elles existent (disponibles pour la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus et le mycophénolate mofétil). Le choix de la forme galénique appropriée doit toujours être envisagée en concertation avec l'équipe de transplantation.

Interactions avec l'alimentation

Les interactions entre certains aliments ou produits de phytothérapie sont largement documentées, justifiant leur éviction chez les patients transplantés (Nowak R et al. 2008, Mouly S et al. 2017). C'est le cas du **pamplemousse** (*Citrus grandis*), du **pomelo** (*Citrus paradisi*) et de l'**orange amère ou orange de Séville** (*Citrus aurantia*). Leur consommation induit un risque majeur d'augmentation des concentrations d'anticalcineurines et d'inhibiteurs de la mTOR, du fait de l'inhibition enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) par la bergamottine (molécule de la famille des furanocoumarines), la naringine et la naringénine (molécules de la famille des flavonoïdes) qu'ils contiennent. En conséquence, ces fruits ainsi que leurs dérivés (salades de fruits, fruits pressés, jus de fruits du commerce et sodas, extraits) **ne doivent pas être consommés par les patients transplantés** traités par inhibiteur de calcineurine ou inhibiteur de la mTOR. L'orange, l'orange sanguine, le cédrat, le yuzu et le citron vert ne contiennent pas ces trois molécules et leurs interactions potentielles avec

les immunosuppresseurs ne sont pas documentées à ce jour. Le risque est donc probablement suffisamment faible pour ne pas interdire leur consommation.

Le **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) est, quant à lui, largement connu pour ses propriétés d'inducteur enzymatique du CYP3A4, avec un risque de baisse des concentrations d'inhibiteurs de calcineurine et d'inhibiteurs de la mTOR. En conséquence, l'utilisation de produits contenant du millepertuis (sous forme de tisanes ou de compléments alimentaires notamment) est contre-indiquée chez les patients transplantés.

Un message de prévention devra également être délivré aux patients sur l'usage des cannabinoïdes, inhibiteurs enzymatiques, et en particulier du **cannabidiol**, pour lequel des cas d'augmentation de l'exposition au tacrolimus et aux inhibiteurs de la mTOR ont été rapportés (Leino AD et al. Am J Transplant 2019, Rein JL. 2020, Graham et al. 2022).

Notons enfin que la **prise d'ULTRA-LEVURE (*Saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée** chez les patients transplantés en raison du risque de fongémie potentiellement fatale (Lettre aux professionnels de santé, ANSM, février 2018 ; Rannikko J et al. 2021).

D'une manière générale, les médecines complémentaires sans avis médical doivent être déconseillées. A ce jour, le niveau de preuve des interactions avec d'autres aliments ou compléments alimentaires est faible et ne justifie pas de restriction particulière. Néanmoins, une attention peut y être prêtée dans le cas où les concentrations d'immunosuppresseurs varieraient sans explication évidente. C'est le cas par exemple de la grenade (*Punica granatum*), de la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) ou de la camomille (*Matricaria recutita*) (Nowak R et al. 2008, Mouly S et al. 2017).

Manipulation des médicaments par les aidants

Lorsque les immunosuppresseurs sont manipulés par un aidant, les **recommandations de manipulation sécurisée** doivent être respectées. Pour le mycophénolate, une vigilance particulière est nécessaire si l'aidant est une femme enceinte ou susceptible de l'être, en raison du risque tératogène. En cas de doute, l'équipe de transplantation ou le pharmacien doivent être sollicités.

En synthèse

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement immunosuppresseur, voici la synthèse des recommandations de prise de traitement qui permettent de limiter la variabilité des concentrations en immunosuppresseur :

- Prendre le traitement de façon continue quotidiennement
- Prendre ses immunosuppresseurs à heures régulières et respecter le plus rigoureusement possible l'intervalle entre 2 prises
- Toujours prendre ses immunosuppresseurs de la même manière par rapport aux repas ; idéalement à distance des repas lorsque le traitement comporte du tacrolimus
- Respecter l'intégrité de la forme galénique, et si besoin de changement, se rapprocher de l'équipe de transplantation
- Aborder avec le patient des exemples de rattrapage de dose en cas d'oubli de prise médicamenteuse
- Sensibiliser le patient au risque d'interactions avec certains aliments et certains produits de phytothérapie et de médecine complémentaire afin d'en éviter la consommation ou l'usage

Si ces contraintes induisent un risque important d'oubli de prise, des concessions peuvent être envisagées, afin de limiter au maximum l'impact qu'auraient ces oublis de prise récurrents sur la variabilité des concentrations d'immunosuppresseurs et ses conséquences sur le devenir du greffon et du patient. Ces concessions peuvent concerner en premier lieu la prise à distance des repas, à la condition que ce mode de prise, validé par l'équipe médicale, soit régulier.

Il est indispensable de toujours rattraper les oublis de prise ; pour les médicaments en 2 prises par jour :

- Prise immédiate d'une dose pleine si l'oubli date de moins de 6 heures
- Prise d'une demi-dose en plus de la dose habituelle si l'oubli date de plus de 6 heures

Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs est indispensable et joue un rôle primordial dans la maîtrise de la variabilité de l'exposition au traitement au cours du temps.

Enfin, le dialogue entre le patient et l'équipe de transplantation revêt une importance fondamentale dans la gestion du risque lié aux oublis de prise et, plus largement, à l'organisation au long cours de la prise des immunosuppresseurs. Dans ce contexte, il est crucial d'encourager le patient à informer l'équipe qui le suit de tous les événements de sa vie quotidienne qui pourraient impacter la prise de ses médicaments.

Experts ayant contribué à l'élaboration de ce document

Stéphanie BELAICHE, pharmacienne clinicienne, CHU de Lille

Camille BENATRE, infirmière coordinatrice de greffe, CHU de Bordeaux

Cyril BREUKER, pharmacien clinicien, CHU de Montpellier

Florent CHEN I CHUAN, pharmacien clinicien, CHU de Toulouse

Anne-Sophie DUFLOS, infirmière, Vaincre La Mucoviscidose

Laure ESPOSITO, néphrologue, CHU de Toulouse

Françoise GOIRAND, pharmacologue, CHU de Dijon

Fabien LAMOUREUX, pharmacologue, CHU de Rouen

Florian LEMAITRE, pharmacologue, CHU de Rennes

Dorothee LOMBARDO-DURON, pharmacienne clinicienne, CHU de Grenoble Alpes

Aurélie MEURETTE, néphrologue, CHU de Nantes

Caroline MONCHAUD, pharmacologue, CHU de Limoges

Karine MOREAU, néphrologue, CHU de Bordeaux

Magalie MOSNIER, infirmière d'éducation thérapeutique, CHU de Toulouse

Dominique NAVAS, pharmacienne clinicienne, CHU de Toulouse

Pauline QUILLET, pharmacienne clinicienne, CHU de Reims

Emmanuelle SAMPOL-MANOS, pharmacologue, CHU de Marseille

Julia TONINI, pharmacologue, CHU de Grenoble Alpes

Claire VILLENEUVE, ingénieur de recherche clinique et chercheur, unité INSERM-1248, Limoges

Références

Arraki Zava S, Maizaud F, Sayadi H, Fromage Y, Marquet P, Woillard JB, Monchaud C. Managing Delayed or Missed Doses of Prolonged-Release Tacrolimus in Transplant Recipients: Implications for Drug Exposure and Recovery Strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2026 Jan;138(1):e70157. doi: 10.1111/bcpt.70157. PMID: 41342055; PMCID: PMC12676261.

Bennani Rtel M, Ternant D, Büchler M, El Hassouni M, Khabbal Y, Achour S, Sqalli T. Food and lipid intake alters the pharmacokinetics of cyclosporine in kidney transplants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Apr;35(2):446-454. doi: 10.1111/fcp.12591. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32734681.

Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;41(3):289-97. doi: 10.1177/00912700122010104. PMID: 11269569.

Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, Marquet P, Molinaro M, Noceti O, Pattanaik S, Pawinski T, Seger C, Shipkova M, Swen JJ, van Gelder T, Venkataramanan R, Wieland E, Woillard JB, Zwart TC, Barten MJ, Budde K, Dieterlen MT, Elens L, Haufroid V, Masuda S, Millan O, Mizuno T, Moes DJAR, Oellerich M, Picard N, Salzmann L, Tönshoff B, van Schaik RHN, Vethe NT, Vinks AA, Wallemacq P, Åsberg A, Langman LJ. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit*. 2021 Apr 1;43(2):150-200. doi: 10.1097/FTD.0000000000000871. PMID: 33711005.

Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Woillard JB, Barten MJ, Budde K, Colom H, Dieterlen MT, Elens L, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, MacPhee I, Masuda S, Mathew BS, Millán O, Mizuno T, Moes DAR, Monchaud C, Noceti O, Pawinski T, Picard N, van Schaik R, Sommerer C, Vethe NT, de Winter B, Christians U, Bergan S. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31045868.

Christiaans M, van Duijnhoven E, Beysens T, Undre N, Schäfer A, van Hooff J. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998 Jun;30(4):1271-3. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00238-3. PMID: 9636516.

Fontova P, Colom H, Rigo-Bonnin R, van Merendonk LN, Vidal-Alabré A, Montero N, Melilli E, Meneghini M, Manonelles A, Cruzado JM, Torras J, Grinyó JM, Bestard O, Lloberas N. Influence of the Circadian Timing System on Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics After Kidney Transplantation. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 17;12:636048. doi: 10.3389/fphar.2021.636048. PMID: 33815118; PMCID: PMC8010682

Gonzales HM, McGillicuddy JW, Rohan V, Chandler JL, Nadig SN, Dubay DA, Taber DJ. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Aug;20(8):1969-1983. doi: 10.1111/ajt.16002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32406604.

Graham M, Martin JH, Lucas CJ, Murnion B, Schneider J. Cannabidiol drug interaction considerations for prescribers and pharmacists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Dec;15(12):1383-1397. doi: 10.1080/17512433.2022.2142114. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36317739.

Gustavsen MT, Midtvedt K, Robertsen I, Woillard JB, Debord J, Klaasen RA, Vethe NT, Bergan S, Åsberg A. Fasting Status and Circadian Variation Must be Considered When Performing AUC-based Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1327-1335. doi: 10.1111/cts.12833. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32652886; PMCID: PMC7719361.

Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):83-95. doi: 10.2165/00003088-200443020-00002. PMID: 14748618.

Kuypers DRJ. Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in Solid Organ Transplantation: A Novel Marker for Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Feb;107(2):347-358. doi: 10.1002/cpt.1618. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31449663.

Leino AD, Emoto C, Fukuda T, et al. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant* 2019; 19:2944–2948.

Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(8):573-85. doi: 10.2165/00003088-200140080-00002. PMID: 11523724.

Maizaud F, Arraki-Zava S, Sayadi H, Fromage Y, Marquet P, Woillard JB, Monchaud C. Population pharmacokinetic modeling of missed mycophenolate mofetil doses: Impact on exposure and exploration of mitigation strategies. *PLoS One.* 2025 Aug 28;20(8):e0330854. doi: 10.1371/journal.pone.0330854. PMID: 40875630; PMCID: PMC12393703.

Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(7):419-62. doi: 10.2165/11317230-000000000-00000. PMID: 19691367; PMCID: PMC3678153.

Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part II. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(8):489-516. doi: 10.2165/11317240-000000000-00000. PMID: 19705921.

Monchaud C, Villeneuve C, Belaiche S, Charbit M, Colosio C, Houssel P, Meurette A, Nubret K, Tissot A, Albouy M, Esposito L. French Recommendations for a National Competency Framework of Therapeutic Patient Education in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2023 Mar 1;107(3):549-553. doi: 10.1097/TP.0000000000004354. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36808841.

Monchaud C, Belaiche S, Moreau K, Benatre C, Goirand F, Lombardo-Duron D, Tonini J, Quillet P, Sampol-Manos E, Lamoureux F, Chen-I-Chuan F, Labadens I, Mosnier M, Breuker C, Duflos AS, Villeneuve C, Meurette A, Navas D, Lemaitre F, Esposito L; French-speaking Society for Organ Transplantation (Société Francophone de Transplantation [SFT]). Harmonizing Patient Education on Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation: A National French Initiative. *Transplantation.* 2026 Feb 10. doi: 10.1097/TP.0000000000005661. Epub ahead of print. PMID: 41678353.

Morais MC, Soares ME, Costa G, Guerra L, Vaz N, Codes L, Bittencourt PL. Impact of tacrolimus intra-patient variability in adverse outcomes after organ transplantation. *World J Transplant.* 2023 Sep 18;13(5):254-263. doi: 10.5500/wjt.v13.i5.254. PMID: 37746041; PMCID: PMC10514747.

Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res.* 2017 Apr;118:82-92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.038. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27693910.

Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs.* 1995 Nov;50(5):924-41. doi: 10.2165/00003495-199550050-00009. PMID: 8586033.

Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO. Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007 Apr;21(2):191-7. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00468.x. PMID: 17391292.

Rannikko J, Holmberg V, Karpelin M, Arvola P, Huttunen R, Mattila E, Kerttula N, Puhto T, Tamm Ü, Koivula I, Vuento R, Syrjänen J, Hohenthal U. Fungemia and Other Fungal Infections Associated with Use of *Saccharomyces boulardii* Probiotic Supplements. *Emerg Infect Dis.* 2021 Aug;27(8):2090–6. doi: 10.3201/eid2708.210018. PMID: 34287140; PMCID: PMC8314839.

Rein JL. The nephrologist's guide to cannabis and cannabinoids. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020 Mar;29(2):248-257. doi: 10.1097/MNH.0000000000000590. PMID: 31972598; PMCID: PMC7012334.

Résumé des caractéristiques du produit. ADOPORT. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68176916> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. ADVAGRAF. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64297436#> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. CONFEROPORT. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60876980> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. CELLCEPT. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62173094> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. CERTICAN. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62507754> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. ENVARUSUS. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69590806> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. MODIGRAF. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69208135> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. MYFORTIC. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67858369> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. NEORAL. (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. PROGRAF. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61217812> (consulté le 09/02/2024)

Résumé des caractéristiques du produit. RAPAMMUNE. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62507754> (consulté le 09/02/2024)

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

Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, Brunet M, Budde K, Barten MJ, De Simone P, Wieland E, López OM, Masuda S, Seger C, Picard N, Oellerich M, Langman LJ, Wallemacq P, Morris RG, Thompson C, Marquet P. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2016 Apr;38(2):143-69. doi: 10.1097/FTD.0000000000000260. PMID: 26982492.

Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. *Pharmacotherapy.* 2021 Jan;41(1):103-118. doi: 10.1002/phar.2480. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33131078.

Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-53. doi: 10.2165/00003088-200443100-00001. PMID: 15244495.

Stift F, Undre N, van Hooff JP, Christiaans MH. Effect of Breakfast on the Exposure of the Once-Daily Tacrolimus Formulation in Stable Kidney Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2016 Aug;38(4):456-62. doi: 10.1097/FTD.0000000000000311. PMID: 27128604.

van Duijnhoven E, Christiaans M, Undre N, Stevenson P, van Hooff J. The effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus in diabetic and nondiabetic patients before transplantation. *Transplant Proc.* 1998 Jun;30(4):1268-70. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00237-1. PMID: 9636515.