

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE : 2023/TOU3/2139

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

RUFFAT Amélie

**OPTIMISATION DU LIEN VILLE HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE
SOIN DU PATIENT TRANSPLANTÉ RÉNAL OU HÉPATIQUE :
ÉLABORATION D'OUTILS SUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT
TRANSPLANTÉ À L'ATTENTION DES PHARMACIENS D'OFFICINE**

Date de soutenance

15/12/2023

Directeur de thèse : Isabelle LABADENS

JURY

Président : CESTAC Philippe
Directeur : LABADENS Isabelle
1er assesseur : CHEN I CHUAN Florent
2ème assesseur : DANET Chloé
3ème assesseur: MARECHAL Emmanuel

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
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.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT 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
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
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. PILLOUX L.	Microbiologie
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 VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

TABLE DES MATIÈRES :

REMERCIEMENTS.....	6
LISTE DES ILLUSTRATIONS ET ANNEXE.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	12
Partie 1 : Prise en charge pharmaceutique du patient greffé et rôle du pharmacien d'officine dans le parcours patient.....	13
1. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS GREFFÉS RÉNAUX OU HÉPATIQUES.....	15
1.1. EPIDÉMIOLOGIE	15
1.2. PARCOURS DU PATIENT TRANSPLANTÉ	17
1.2.1. <i>Étiologies conduisant à la transplantation.....</i>	<i>17</i>
1.2.1.1. Rénale	17
1.2.1.2. Hépatique	19
1.2.2. <i>Inscription sur la liste de transplantation.....</i>	<i>21</i>
1.2.2.1. Bilan pré-greffe.....	21
1.2.2.2. Contre-indications à la transplantation.....	23
1.2.2.3. Modalités d'inscription sur la liste des transplantés	24
1.2.3. <i>La transplantation.....</i>	<i>30</i>
1.2.3.1. Appel à la greffe	30
1.2.3.1.1. Donneur vivant.....	31
1.2.3.1.2. Donneur décédé en état de mort encéphalique.....	31
1.2.3.1.3. Donneur décédé par arrêt cardiaque	32
1.2.3.2. Transplantation rénale.....	34
1.2.3.3. Transplantation hépatique	35
1.2.4. <i>Le suivi post transplantation : risque de rejet.....</i>	<i>36</i>
1.2.4.1. Les antigènes cibles du rejet.....	36
1.2.4.1.1. Les antigènes du CMH	36
1.2.4.1.2. Les antigènes des groupes sanguins ABO.....	39
1.2.4.2. Différents types de rejets.....	40
1.2.4.2.1. Le rejet hyper aiguë	40
1.2.4.2.2. Le rejet aiguë	41
1.2.4.2.3. Le rejet chronique	42
1.2.4.3. Prévention du rejet - La compatibilité HLA	43
1.3. TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS.....	44
1.3.1. <i>Rôles et mécanismes d'action.....</i>	<i>44</i>
1.3.1.1. Anticalcineurines	45
1.3.1.2. Anti-métabolites.....	46
1.3.1.3. Inhibiteurs de mTOR	48
1.3.1.4. Glucocorticoïdes.....	49
1.3.2. <i>Effets indésirables.....</i>	<i>51</i>
1.3.3. <i>Interactions / index thérapeutique étroit.....</i>	<i>56</i>
1.3.4. <i>Gestion du traitement immunosuppresseur</i>	<i>59</i>
1.3.4.1. Posologies et heures de prises	59
1.3.4.1.1. Les anti-calcineurines	59
1.3.4.1.1.1. Le tacrolimus	60
1.3.4.1.1.2. La ciclosporine.....	61
1.3.4.1.2. Les inhibiteurs de mTOR	62
1.3.4.1.2.1. Le sirolimus	62
1.3.4.1.2.2. L'évérolimus	63
1.3.4.1.3. Les anti-métabolites.....	63
1.3.4.1.3.1. L'azathioprine	63
1.3.4.1.3.2. Le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil.....	64
1.3.4.1.4. Les glucocorticoïdes	65
1.3.4.2. Suivi thérapeutique pharmacologique : Les résiduelles	65
1.3.4.3. Gestion des oublis et des vomissements	67
1.4. MESURES ASSOCIÉES AUX IMMUNOSUPPESSEURS	68
1.4.1. <i>Prophylaxie anti-infectieuse.....</i>	<i>68</i>
1.4.1.1. Prévention antivirale.....	68

1.4.1.2.	Prévention bactérienne	70
1.4.2.	Mesures hygiéno-diététiques	70
2.	RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS PATIENT	73
2.1.	BESOINS DES PATIENTS	73
2.2.	CONTRE- INDICATIONS.....	76
2.3.	CONSEILS À L'OFFICINE	79
2.3.1.	<i>Patient transplanté et fièvre.....</i>	<i>79</i>
2.3.2.	<i>Patient transplanté et antalgie.....</i>	<i>80</i>
2.3.3.	<i>Patient transplanté et problème digestif.....</i>	<i>81</i>
2.3.3.1.	Diarrhée.....	81
2.3.3.2.	Constipation	83
2.3.4.	<i>Patient transplanté et lésion cutanée : Protection solaire</i>	<i>85</i>
2.3.1.	<i>Patiante transplantée et grossesse.....</i>	<i>86</i>
2.3.2.	<i>Patient transplanté et vaccination</i>	<i>87</i>
2.3.3.	<i>Patient transplanté et voyage.....</i>	<i>89</i>
2.3.4.	<i>Patient transplanté et tabac</i>	<i>91</i>
Partie 2 : Élaboration d'outils sur la transplantation rénale et hépatique à l'attention des pharmaciens d'officine.....		92
1.	CONTEXTE ET OBJECTIFS	94
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	95
2.1.	PREPARATION ET DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE	95
2.2.	CHOIX DES SUPPORTS UTILISES ET DEFINITION DU CONTENU.....	95
3.	RÉSULTATS	96
3.1.	RESULTATS DU QUESTIONNAIRE.....	96
3.2.	RESULTATS DES OUTILS :	99
3.2.1.	<i>Support d'information dématérialisé :.....</i>	<i>99</i>
3.2.2.	<i>Support d'information papier :.....</i>	<i>102</i>
4.	DISCUSSION	103
CONCLUSION		104
BIBLIOGRAPHIE.....		128
RÉSUMÉ.....		134

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Monsieur CESTAC Philippe, Docteur en pharmacie, pharmacien Chef de pôle de Toulouse, praticien hospitalo-universitaire

Je vous remercie de présider mon jury de thèse et de vous intéresser à mon travail. Merci également pour l'ensemble des enseignements apportés au cours de mes études à la faculté de pharmacie de Toulouse.

A ma directrice de thèse, Madame LABADENS Isabelle, Docteur en pharmacie, praticien hospitalier du département de néphrologie et transplantation d'organe de Toulouse

Je vous remercie d'avoir encadré ma thèse et d'en avoir accepté la direction. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre patience, vos conseils, votre professionnalisme et votre gentillesse. Vous avez été un soutien sans faille pour moi. Merci pour votre réactivité, votre enthousiasme perpétuel, vos précieux conseils et vos nombreuses relectures malgré les contraintes de temps. Vous avez su me transmettre votre grand intérêt pour l'accompagnement des patients transplantés. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A Monsieur CHEN I CHUAN Florent, Docteur en pharmacie, pharmacien assistant du département de néphrologie et transplantation d'organe de Toulouse

Je tiens à vous exprimer une grande reconnaissance pour l'attention que vous avez porté à ce travail. Je vous remercie pour votre investissement, votre efficacité, et votre bienveillance. Vos encouragements constants, votre aide précieuse, vos conseils et vos remarques constructives m'ont permis d'améliorer grandement la qualité de ma thèse et d'évoluer au cours de mon externat.

A Madame DANET Chloé, Docteur en pharmacie, praticien hospitalier

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et appris au cours de mon premier stage d'externat durant lequel mon projet de thèse a vu le jour. Je tiens également à vous remercier pour l'attention que vous avez porté à la construction de ma thèse ainsi que pour les connaissances avisées que vous m'avez permis d'acquérir. Je vous en suis très reconnaissante.

A Monsieur MARECHAL Emmanuel, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je tenais également à vous remercier pour tout le temps que vous m'avez consacré au cours de mes stages, pour votre bienveillance, votre pédagogie ainsi que votre professionnalisme. Vous m'avez transmis votre savoir-faire avec patience et rigueur, et vous avez su me conseiller et guider pendant toutes ces années. Travailler au sein de votre équipe a été à chaque fois un immense bonheur. Merci pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse.

A l'ensemble des enseignants de la faculté de pharmacie de Toulouse, merci pour toutes les connaissances apportées au cours de ces 6 années d'études.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir toujours soutenue au cours de ces années. Je ne pourrais jamais vous remercier à la hauteur de tout ce que vous avez pu m'apporter. Vous avez toujours su croire en moi et faire en sorte que je ne manque de rien.

Merci Maman pour tout le temps que tu as consacré pour que chaque jour de ma vie soit remplie d'amour et de bienveillance ainsi que pour les petits plats toujours aussi bons.

Merci Papa, pour les innombrables impressions de fiches, de ronéos, de rapports de stage, à toute heure. C'est grâce à vous si j'en suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui.

A mon frère, Baptiste

Je te remercie d'être toujours là pour moi, de toujours me motiver et m'aider. Sans toi ma bibliographie n'aurait peut-être jamais vu le jour. Je souhaite à tout le monde d'avoir un frère comme toi dans sa vie.

A toute ma famille,

Je vous remercie d'avoir toujours été là, d'avoir accepté mes choix et de m'avoir toujours soutenue dans mes projets. C'est une chance de tous vous avoir dans ma vie.

A mes copines de pharma, aux Spices, Dorine, Marie, Emma, Olivia, Alice

Sans vous ces 6 années n'auraient pas eu la même saveur. C'est avec vous que l'expérience étudiante a débuté. On a tout partagé : nos galères, nos joies, nos interrogations, nos soirées hautes en couleurs...

Dorine, ma meilleure co-pilote, qui a toujours mis des paillettes dans ma vie, qui m'a permis de tirer le positif de chaque situation et de voir la vie en rose (ou plutôt en lilas);

Marie, ma binôme de TP, avec qui les heures passent aussi vite que les minutes, celle qui a toujours su me soutenir, me comprendre et me conseiller, et celle qui m'a fait découvrir les « bébés chats »;

Emma, ma meilleure source de potins, qui a toujours su me donner un avis franc, avec les petites remarques toujours plus drôles les unes que les autres et avec qui j'ai pu partager mon amour pour les « mini lipton » ;

Olivia, ma première rencontre de pharma qui est devenue une véritable amie, la force tranquille qui m'a apaisée durant toutes ces années ;

Alice, la sportive de la team, toujours souriante, tu as été mon petit rayon de soleil par ta joie de vivre quotidienne ;

A la grande équipe presque Ariégeoise, Charlotte R, Manon, Clémence, Lucile, Boubou, Pj, Joris, Léo

On forme une sacrée équipe et j'espère qu'on ira encore loin. Je vous remercie pour votre amitié sans limite, pour vos folies, pour vos personnalités uniques et hautes en couleurs. Merci pour tous ces moments inoubliables, ces soirées remplies de jeux, de nourritures, de « Cafétéria » ...

Petite mention spéciale à cha, clem, manon, je vous remercie d'avoir toujours été l'épaule sur qui l'on peut s'appuyer pour avancer dans la vie, la solution à mes problèmes quand « je n'ai pas compris » et la source de bonne humeur, de simplicité et d'air frais au quotidien.

A Laura,

Mon acolyte, mon binôme de médecine, je te remercie pour les soirées festives, les séances shopping, les souvenirs au vaccinodrome, Majorque... Le chemin est encore long mais je suis sûre d'une chose c'est qu'on sera toujours là l'une pour l'autre.

A Eithel et Helen,

Je vous remercie de faire partie de ma vie. Vous êtes comme 2 grandes soeurs pour moi, toujours bienveillantes, attentives et remplies de bons conseils. Je vous remercie également d'être une coach et une groom d'une valeur inestimable en plus d'être de véritables amies.

A l'ancienne team Las rives, Léa, Emilie, Elsa, Charlotte D,

Je suis fière d'avoir grandi avec vous. 10 ans après rien n'a changé. Au-delà de partager notre passion pour les chevaux, vous avez été présentes dans chacune des petites étapes de ma vie. Toujours dans la sincérité, la positivité, le conseil et dans l'empathie. Vous m'avez permis de toujours tirer le meilleur de moi-même. Merci pour tout.

A toute l'équipe de la pharmacie Maréchal,

Travailler avec vous est toujours une véritable chance. Vous m'avez toujours accueillie les bras ouverts, partagés vos connaissances et j'ai pu retrouver en chacun de vous de très belles qualités humaines et un grand esprit d'entraide. Je vous remercie pour tout.

LISTE DES ILLUSTRATIONS ET ANNEXES

Figure 1 : Causes d'insuffisance rénale exprimées en pourcentage des nouveaux cas selon le rapport d'activité 2021 du REIN (17)

Figure 2 : Indication de la greffe hépatique en 2021 selon l'Agence de la Biomédecine (18)

Figure 3 : Score alphafœtoprotéine pour les patients atteints de CHC (19)

Figure 4 : La chaîne du don selon l'agence de biomédecine (35)

Figure 5 : Transplantation hépatique selon la technique du « Piggy-Back » (39)

Figure 6 : Allorecognition directe et indirecte au cours de la phase de sensibilisation (44)

Figure 7 : Transmission des haplotypes du chromosome 6 au sein d'une famille

Figure 8 : Principe de la technique de lymphotoxicité (46)

Figure 9 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (48)

Figure 10 : Mécanisme d'action des anticalcineurines (43)

Figure 11 : Voies de synthèse des bases puriques et mode d'action de ses inhibiteurs (11)

Figure 12 : Régulation de l'expression des gènes par les corticoïdes : action transcriptionnelle directe et indirecte

Figure 13 : Pictogrammes « Soleil : mode d'emploi » conçus par l'Institut national du cancer et index UV (77)

Figure 14 : Consultation des outils mis à disposition par le CHU de Toulouse pour les patients nouvellement transplantés rénal ou hépatique (N=23)

Figure 15 : Compléments de connaissances apportées par les supports d'informations proposés par la CHU de Toulouse. (N=23)

Figure 16 : Préférence des officines pour un autre support que ceux proposés par le CHU de Toulouse. (N=23)

Figure 17 : Personnel de l'officine disposant des supports d'informations communiqués par le CHU de Toulouse. (N=23)

Figure 18 : Aspect pratique des supports communiqués aux officines par le CHU de Toulouse (N=23)

Figure 19 : Maquette du support d'informations informatisé "La transplantation rénale"

Figure 20 : Maquette du support d'informations informatisé "Le traitement"

Figure 21 : Maquette du support d'informations informatisé "Les mesures hygiéno-diététiques"

Figure 22 : Maquette du support d'informations informatisé "Conseils à l'officine"

Tableau 1 : Anticorps naturels présents dans les groupes sanguins

Tableau 2 : Comptabilités ABO selon les différents groupes sanguins

Tableau 3 : Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs

Tableau 4 : Interactions des immunosuppresseurs

Tableau 5 : Contre-indications des immunosuppresseurs

Annexe 1 : Questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine de l'étude GRePH

Annexe 2 : Maquette du support d'information papier

Annexe 3 : Maquette du support d'information dématérialisé

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléique

AFP: Alphafœtoprotéine

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT: Alanine aminotransférase

ASAT: Aspartate aminotransférase

AUC : Aire sous la courbe

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CHC: Carcinome hépato-cellulaire

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV: Cytomégalovirus

CYP: Cytochrome P450

DFG: Débit de filtration glomérulaire

DVA : Donneur vivant apparenté

EBV: Virus Epstein-Barr

FPHU: Fédération Pharmaceutique Hospitalo-Universitaire

GRePH : Greffes et parcours Pharmacien

HBV: Hépatite B virus

HCV: Hépatite C virus

HLA : human leucocyte antigen

IgG: Immunoglobuline G

IL: Interleukine

IMC: Indice de masse corporelle

INF : Interféron

INR : International normalized ratio

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

LI: Libération immédiate

LP: Libération prolongée

MELD: Model for end stage liver disease

MMF : Mycophénolate mofétil

MPS : Mycophénolate sodique

NFS : Numération formule sanguine

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL: Oto-rhino-laryngologie

PA : Principe actif

PAL: Phosphatases alcalines
PCR : Polymerase chain reaction
P-gp : Glycoprotéine P
PPP: Plan personnalisé pharmaceutique
PSA: Prostatic specific antigen
REIN: Réseau épidémiologique et information en néphrologie
SPF: Sun protect factor
TCA : Temps de céphalée activée
TNM: Tumeur Ganglions Métastases
TNF: Tumor necrosis factor
TP : Taux de prothrombine
UGT: Uridine Glucuronyl Transferase
VHA: Virus de l'hépatite A
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VPC13 : Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent
VPP23 : Vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23 valent
VZV : Varicelle-zoster virus

INTRODUCTION

Le patient transplanté présente de nombreuses particularités : il doit prendre un traitement immunosuppresseur à marge thérapeutique étroite, présentant une multitude d'interactions médicamenteuses possibles, avec la nécessité d'une surveillance biologique rapprochée, et le respect de règles hygiéno-diététiques rigoureuses. Ces nombreuses spécificités font de lui un patient peu commun à prendre en charge. De par la rareté de sa pathologie à l'échelle d'une officine, il peut susciter des interrogations et des difficultés sur la délivrance d'un conseil adapté, sur la gestion des effets indésirables....

La complexité de prise en charge de ces patients illustre la nécessité d'un apport d'informations par le pharmacien, afin de garantir une bonne observance.

L'observance thérapeutique se définit par le respect de la prescription médicale par le malade ou encore par l'adhésion de celui-ci à un schéma thérapeutique. Le pharmacien doit savoir discerner une mauvaise observance de traitement. Cette dernière expose le patient transplanté à des risques pouvant conduire à la perte du greffon.

A l'officine, certains signes sont détectables comme l'apparition d'effets indésirables, pouvant se traduire par des demandes spontanées de médicaments. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine d'inobservance, notamment l'apparition d'un effet indésirable altérant sa qualité de vie, la répartition des administrations au cours de la journée, la méconnaissance des traitements et le manque d'informations sur la gestion de celui-ci au quotidien... (1)

Comme tout professionnel de santé, la compétence pharmaceutique exige un savoir, un savoir-faire et un savoir-être. L'information et la prévention sont des éléments indispensables mais doivent s'intégrer dans une démarche plus globale visant à aider le patient à mieux vivre avec sa maladie. L'accompagnement des patients transplantés repose sur une prise en charge pluridisciplinaire, une bonne coordination et communication entre le milieu hospitalier et la ville. Elle permet d'inscrire le patient dans un parcours de soin cohérent et structuré et de favoriser son adhésion thérapeutique. (2)

L'enjeu est aujourd'hui d'optimiser ce lien ville hôpital et d'apporter aux pharmaciens d'officine les outils nécessaires pour assurer une prise en charge globale et apporter un discours homogène aux patients transplantés.

PARTIE 1: Prise en charge pharmaceutique du patient greffé et rôle du pharmacien d'officine dans le parcours patient

1. Prise en charge des patients greffés rénaux ou hépatiques

1.1. Epidémiologie

Depuis la première greffe de rein enregistrée dans le registre Cristal en 1959, un total cumulé de **97 412 greffes rénales** ont été réalisées. Au 31 décembre 2021, on estime à **42 117** le nombre de patients bénéficiant d'une **greffe de rein fonctionnelle**.

En 2021, **3 252 greffes de rein dont 157 à Toulouse** ont été réalisées, ce qui représente une augmentation notable de 25,3 % par rapport à l'année précédente en France.

Les greffes issues de donneurs vivants (**DVA**) représentent un potentiel important, avec un total de **502 greffes** en 2021, **dont 42 sur Toulouse**. (3)

Ces chiffres soulignent une **croissance significative des procédures de transplantation rénale** au cours de l'année 2021, avec un taux d'inscriptions préemptives qui progresse (44,8% des premières inscriptions). (3)

Une évolution des pratiques est donc mise en évidence. En effet, depuis 2018, le taux d'incidence de la maladie rénale chronique stade 5, décroît de 5,8 % par an.(4) Ceci s'accompagne diminution du temps médian entre le démarrage de la dialyse et l'inscription sur liste d'attente de greffe, passant de 4,9 mois en 2012 à 1,3 mois en 2020. (5)

En parallèle, des études démontrent que la transplantation rénale est associée à une **amélioration de la qualité de vie**, avec un **arrêt des séances de dialyse**, et à une **mortalité significativement plus faible**, y compris chez les patients de 60 à 74 ans par rapport à un patient dialysé chronique (6)(7)(8). Ces études ont également révélé **une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires** chez les patients greffés (7).

Malgré l'augmentation de l'âge et des comorbidités des patients greffés, les avantages relatifs de la transplantation semblent augmenter avec le temps. Le taux de mortalité chez le patient dialysé étant d'environ 16% par an contre 3% chez le transplanté (9). Ces résultats valident donc les tentatives actuelles visant à augmenter le nombre de personnes dans le monde qui bénéficient d'une transplantation rénale (7).

Concernant le foie, le nombre total de **transplantations hépatiques réalisées jusqu'en 2021** en France, s'élève à **32 522**. A la fin de cette année-là, le nombre estimé de patients bénéficiant d'une **greffe de foie fonctionnelle** était de **14 915**.

En 2021, **1225 patients ont reçu un transplant hépatique en France dont 29 à Toulouse**. Cette activité croît sur le territoire, avec une **augmentation de 8,6% par rapport à 2020**, due en partie à la hausse du prélèvement sur donneurs décédés de catégorie III de Maastricht.(3)

L'activité globale de greffe hépatique reflète une **diminution de l'inscription sur liste d'attente** de 9,8% en 1 an (2021) et de 12,6% en 4 ans, ainsi qu'une diminution de 10,4% du nombre de patients en liste active au début de l'année 2022. En effet nombreux sont les patients présentant des contre-indications temporaires ou des bilan pré-greffes incomplets.

Cependant, les patients ayant recours à une **super urgence sont fréquent, 150 en 2021**. Elle est obtenue après un avis d'un expert pour une durée de 28h prolongée au maximum 2 fois pour la même durée sur demande de l'équipe en charge du malade. Ce sont souvent des patients jeune (66% âgés de moins de 45 ans).

La survie chez les transplantés est influencée par différents facteurs tels que la période de greffe, la maladie initiale, l'âge du receveur et du donneur... Cependant, chez les transplantés hépatiques, elle est estimée à 5 ans pour 74,6% des patients (3).

L'adhésion thérapeutique du patient joue un rôle prépondérant dans la survie du greffon. En effet dans plus **de 1 cas sur 3, le rejet de greffe** est causé par une mauvaise adhésion thérapeutique. Celle-ci est mesurée par la prise des médicaments à l'aide de piluliers électroniques afin de limiter le biais de déclaration.

Aujourd'hui, le nombre de patients **transplantés rénaux jugés inobservants est de 22%**.

Cela induit une **majoration du risque de rejet aigue de 3,5 fois**, comparé à des patients observants sur une période de 5 ans ($p=0.005$). De plus, le risque d'apparition d'événements d'échec de greffe chez les patients non observants est majoré de 7 fois (1)(10).

Cette problématique soulève donc la nécessité d'accompagner le patient afin de favoriser une bonne gestion de ses traitements au quotidien.

1.2. Parcours du patient transplanté

1.2.1. Étiologies conduisant à la transplantation

1.2.1.1. Rénale

La transplantation rénale est envisageable chez tous les patients présentant une **insuffisance rénale chronique terminale** (IRCT). Il faudra toutefois que les risques encourus par la greffe ne dépassent pas les bénéfices escomptés, que le patient présente les critères d'éligibilité et ne présente pas de contre-indications (11) (12). L'IRCT est définie par **la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15 ml/min/1,73 m²**. Elle peut être due à l'évolution d'une maladie rénale chronique jusqu' au stade 5 ou à la non-récupération d'une insuffisance rénale aiguë (13). L'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale peut s'envisager dès lors que le fonctionnement des reins est inférieur à 20% de la normale (DFG à 20ml/min/1,73 m²). Cependant, la transplantation ne pourra se faire que lorsque la fonction rénale sera inférieure à 15% (10ml/min/1,73 m²) (14). La transplantation rénale est **possible avant la mise en dialyse**, on parle alors **de greffe préemptive**, ou pour un patient ayant déjà recours à la dialyse (15).

Parmi les différentes causes d'IRCT (Figure 1) on retrouve (16)(17) :

- **Néphropathies hypertensives:** elles représentent la première cause d'IRCT selon le rapport d'activité du REIN en 2021, avec 24,6% de nouveaux cas. L'hypertension artérielle s'associe à une diminution du diamètre des artères rénales, conduisant à une diminution de la vascularisation et à une défaillance de l'organe.
- **Néphropathies diabétiques:** l'hyperglycémie est responsable d'une altération des petits vaisseaux glomérulaires. Cela entraîne un dysfonctionnement rénal responsable de 22,7% de nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale en 2021 selon le rapport d'activité du REIN.
- **Glomérulonéphrites primitives:** autrefois la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale, elles ne représentent aujourd'hui plus que 10,4% de nouveaux cas selon le rapport d'activité du REIN en 2021.
- **Néphropathies héréditaires:** la plus fréquente est la polykystose rénale. Elle concerne 800 000 personnes en France et 5,6% des nouveaux cas répertoriés en 2021. Lors d'un fonctionnement rénal normal, les déchets sont filtrés par le glomérule avant d'arriver dans le tubule. En situation pathologique, des kystes apparaissent le long du tubule, grossissent et envahissent les reins. Par conséquent, le fonctionnement rénal est fortement altéré.

- **Pyélonéphrites:** elles représentent 4,2% de nouveaux cas répertoriés en 2021 et résultent d'infections bactériennes répétées des voies urinaires hautes
- **Néphropathies vasculaires secondaires:** elles représentent 0,6% de nouveaux cas répertoriés.
- **Autres causes** (14,4%): néphropathie interstitielle, uropathies malformatives..
- **Causes inconnues** (17,6%)

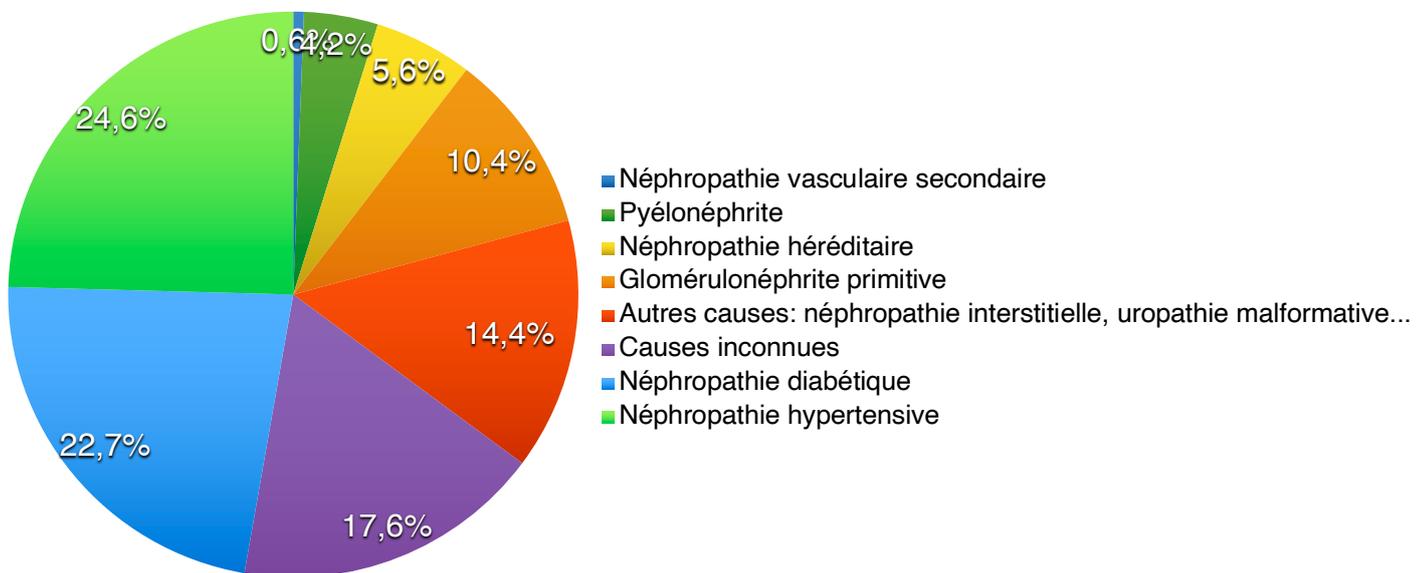


Figure 1: Causes d'insuffisance rénale exprimées en pourcentage des nouveaux cas selon le rapport d'activité 2021 du REIN (17)

Si le patient se trouve dans une de ces indications, et souhaite avoir recours à la transplantation rénale, il devra réaliser un bilan pré-greffe.(14)

1.2.1.2. Hépatique

En cas de maladie grave du foie, la transplantation hépatique est la dernière solution envisageable (18).

Les indications de la transplantation hépatique sont nombreuses et les proportions ont beaucoup évoluées au cours des dernières années.

Certaines indications sont d'origine chronique, c'est le cas de :

- **La cirrhose grave ou décompensée** : Elle représente la majeure partie des indications avec 49% des patients transplantés en 2021. Sa provenance est multiple, on retrouve :
 - **La cirrhose alcoolique** : Elle représente 27% des indications en 2021 et est très souvent associée à un score MELD élevé, score pronostique puissant de la mortalité à court terme (19).
 - **La cirrhose virale B ou C** : Elles représentent chacune 2% des indications en 2021. Autrefois, ce type de cirrhose occupait une place majeure avec 20% des cas de greffe hépatique en France. Les avancées médicales avec notamment les traitements antiviraux ont permis de réduire considérablement cette proportion. Aujourd'hui, on cherche à traiter et guérir l'hépatite avant d'envisager une transplantation hépatique. Cela permet ainsi d'éviter une récurrence sur le greffon (20)(21).
 - **La cholangite sclérosante primitive** : Elle représente 3 % des indications en 2021 avec une inflammation, une fibrose conduisant à la destruction progressive des voies biliaires intra ou extra-hépatiques. Cela entraîne une cholestase prolongée pouvant conduire à la cirrhose (22).
 - **L'hépatite auto-immune** : Elle représente 2 % des indications. Elle provoque des lésions semblables à celles des hépatites virales B et C.
 - **La cholangite biliaire primitive** : Elle représente 1% des indications et se caractérise par une inflammation avec fibrose progressive des canaux biliaires intra-hépatiques pouvant conduire à terme à une cirrhose.
 - **La stéatohépatite métabolique** : Elle représente 3,3% des indications. Néanmoins, elle est retrouvée dans 25% des cas associée à une autre maladie hépatique. Elle constitue un facteur de gravité puisque les alternatives thérapeutiques sont quasi nulles pour les patients au stade de cirrhose grave en attente de transplantation.

- **Le carcinome hépatocellulaire** : Il s'agit de la première indication de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique, avec 29% des indications en 2021. La chirurgie va permettre une prise en charge curative au niveau oncologique ainsi qu'au niveau de la cirrhose secondaire (19)(18).

- **Le cholangiocarcinome** : Il représente moins de 1% des indications, il s'agit d'une tumeur maligne des voies biliaires qui peut être intrahépatique (CCI) et péri-hilaire (CPH).
- **Les autres tumeurs** : Elles représentent 1,3% des indications. Elles sont donc exceptionnelles et soumises à l'avis collégial de l'équipe de transplantation et de l'oncologue (19)(23).

A l'inverse, on trouve d'autres indications d'origine aiguë, telles que :

- **L'hépatite aiguë alcoolique** : Elle représente 2% des indications et est en légère augmentation au cours de ces dernières années.
- **L'hépatite fulminante** : Elle représente 4% des indications et peut être virale (B, E ou A), toxique (champignons tels que l'amanite phalloïde...) ou encore médicamenteuse (mécanisme immuno-allergique, paracétamol...) (23)(24).

On retrouve également des **défaillances aiguës ou chroniques du greffon hépatique** comme par exemple la non-fonction primaire de l'organe, les thromboses précoces de l'artère hépatique ou de la veine porte, la récurrence de la maladie initiale sur le greffon ou encore un rejet chronique. Ces altérations de la fonction hépatique sont responsables d'une **retransplantation urgente** (2% des indications) ou d'une **retransplantation élective** (5% des indications). Il existe une priorisation à l'accès à la transplantation hépatique pour ces patients malgré le fait qu'une réduction de 20% de la survie soit observée en comparaison à une première greffe. (25)

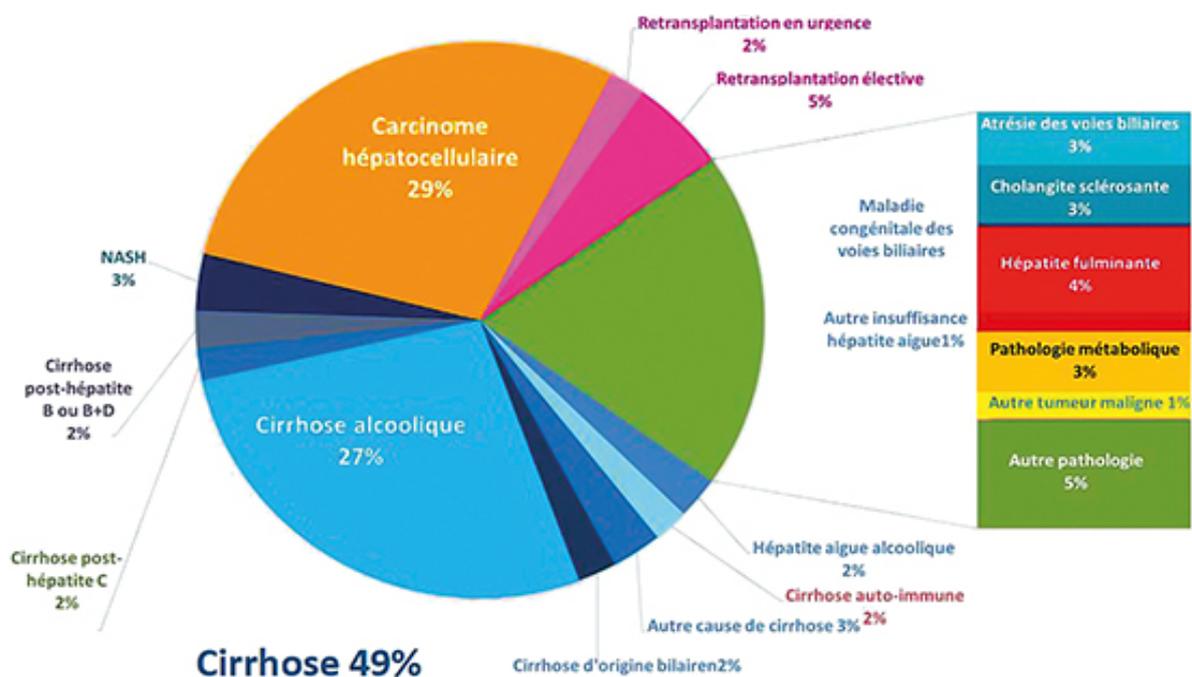


Figure 2 : Indication de la greffe hépatique en 2021 selon l'Agence de la Biomédecine (18)

1.2.2. Inscription sur la liste de transplantation

Avant l'inscription sur la liste de transplantation, un ensemble d'examen sont nécessaires, afin d'éliminer de potentielles contre-indications ou défaillances. Elles pourraient être à l'origine de problèmes avec la prise au long cours de traitements immunosuppresseurs, telles que des pathologies psychiatriques, des maladies infectieuses, des cancers... Cette évaluation globale et minutieuse effectuée pour chaque patient, va permettre de déterminer si la balance bénéfice risque est favorable à la transplantation. On parle de bilan pré greffe (15)

1.2.2.1. Bilan pré-greffe

Dans le cadre d'une transplantation rénale ou hépatique, il comporte généralement les éléments suivants (13)(14) :

- **Recueil détaillé des antécédents** et l'histoire de la maladie rénale/hépatique
- **Mise à jour des vaccinations**
- **Groupe sanguin ABO, rhésus, agglutines irrégulières**
- **Typage HLA**
- **Recherche d'anticorps anti HLA** : Ils peuvent être développés suite à une grossesse, une transplantation antérieure ou une transfusion. Ils sont généralement dosés tous les 3 mois chez les patients en attente de greffe, car l'immunisation anti HLA est un facteur de risque majeur de rejet en post-transplantation.
- **NFS, plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène, calcium, phosphate, parathormone**
- **Bilan hépatique** : ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gammaGT
- **Bilan rénal** : ionogramme urinaire, protéinurie, créatininémie, DFG et biopsie rénale si nécessaire
- **Glycémie à jeun**
- **Sérologies virales** : HBV, HCV, VIH, EBV, CMV, VZV... Un dépistage des infections est nécessaire afin de prévenir une éventuelle exacerbation sous traitement immunosuppresseur. Une **recherche de foyers infectieux ORL ou dentaires** est aussi systématiquement effectuée.
- **Echographie ou autre examen d'imagerie rénale/ hépatique**
- **Radiographie ou autre examen d'imagerie du thorax** : Celle-ci pourra être associée à des épreuves fonctionnelles respiratoires afin de dépister des maladies pulmonaires (parfois lié à l'affection hépatique comme un syndrome hépato-pulmonaire ou une hypertension porto-pulmonaire).(26)
- **Evaluation sociale, psychiatrique et addictologique** : celle-ci est indispensable pour s'assurer de l'adhésion thérapeutique future du patient.

Selon l'état du patient, d'autres examens complémentaires peuvent être effectués tels que :

- **Une évaluation cardiaque** : électrocardiogramme et échographie cardiaque. Dans le cadre d'un patient cirrhotique, une augmentation du débit cardiaque est possible conduisant à des troubles de la contraction. On parle de cardiomyopathie du cirrhotique. Par conséquent une attention particulière sera donc nécessaire chez ce type de patient.
L'évaluation cardiaque peut être complétée par une épreuve d'efforts en cas de facteurs de risque cardio-vasculaire afin de déceler une éventuellement cardiopathie ischémique asymptomatique. En cas de suspicion de maladie coronarienne, chez des patients à haut risque, une coronarographie pourra être réalisée.(26)
- **Une évaluation vasculaire** en particulier de l'axe aorto-iliaque (qui est le site des anastomoses vasculaires avec le greffon) sera effectuée.
- **Une évaluation urologique** est également possible notamment en cas d'uropathie malformative avant une transplantation rénale.

Concernant la recherche d'une éventuelle tumeur cancéreuse, il est recommandé d'effectuer divers examens complémentaires comme :

- **Un dépistage du cancer colorectal** par coloscopie, pour tout patient de plus de 50 ans.
- **Une recherche de néoplasie pulmonaire, ORL, œsophagienne et vésicale** en cas de tabagisme.
- **Un suivi gynécologique régulier** pour toutes les femmes.
- **Un dépistage du cancer de la prostate** (par le dosage des PSA) chez les hommes de plus de 50 ans.(26)

L'intégralité des maladies détectées lors du bilan prégreffe doivent être traitées avant la transplantation (15).

En dehors de la super-urgence, le bilan pré-greffe peut être **long et prendre plusieurs semaines**. La décision finale d'inscription ou non sur la liste de transplantation est pluridisciplinaire et tient compte des avantages et des risques pour chaque patient (26)(19).

Si le bilan est considéré comme favorable à la transplantation et que les contre-indications sont écartées, le patient sera inscrit et considéré comme « **actif** » sur une liste de transplantation.

Une **réévaluation** clinique et paraclinique est nécessaire **tous les 3 mois**, ainsi qu'une **actualisation des données**, pour que le patient reste actif sur liste.

De plus une **consultation anesthésique** sera effectuée à l'inscription puis **tous les 6 mois** après l'inscription sur liste (19).

1.2.2.2. Contre-indications à la transplantation

Les contre-indications font l'objet de discussions au sein de chaque équipe de transplantation et sont pour la plupart relatives.

La seule contre-indication absolue est l'existence d'un **cancer métastasé**, ainsi que l'impossibilité d'implantation en cas de **thrombose complète du système porte et mésentérique** dans le cadre d'une transplantation hépatique (12) (19). A l'inverse, certaines situations peuvent évoluer favorablement et nécessitent d'être examinées annuellement par les équipes médicales.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a listé les **situations qui justifient de ne pas référer un patient à l'équipe de transplantation**, telles que :

- une espérance de vie limitée
- des comorbidités donnant lieu à des risques anesthésiques trop élevés
- des bénéfices de la transplantation en terme d'espérance de vie et de qualité de vie non attendus
- un refus du patient malgré une information adaptée, claire et éclairée qui lui aura été donnée
- un cancer ou une hémopathie maligne évolutifs qui n'est pas en rémission, en raison du risque de récurrence sous traitement immunosuppresseur
- des comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale nécessaire à la transplantation
- des troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou maladie psychiatrique chronique non suivie, qui rendraient impossible la prise régulière d'un traitement immunosuppresseur
- une dépendance à l'alcool ou une addiction aux drogues dures sans projet de sevrage
- une démence avérée après avis spécialisé
- une décision de ne pas engager un traitement de suppléance
- une obésité définie par un Indice de masse corporelle IMC > 50kg/m²
- un âge supérieur à 85 ans (au delà, l'orientation doit rester exceptionnelle) (13) (27)

Une **sérologie positive** pour le virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**) a longtemps été considérée comme une contre-indication. Cependant depuis l'apparition des nouvelles thérapeutiques anti-virales, le pronostic de ces patients s'est considérablement amélioré. Ainsi ce **n'est plus une contre-indication à la transplantation sous réserve que l'infection soit contrôlée**, avec une charge virale indétectable et un taux de lymphocytes T CD4 > 200/mm³ depuis au moins 6 mois (15) (26) (12)

Un cancer traité n'est pas une contre-indication à la transplantation. En effet, un oncologue devra estimer la survie et le risque de récurrence à 1 an, 5 ans, 10 ans sous traitement immunosuppresseur. Un risque de récurrence inférieur à 10% est acceptable. Il est recommandé de respecter un **délai de 5 ans entre le traitement anticancéreux et la greffe**. Cependant une évaluation individuelle du rapport bénéfice/ risque en réunion de concertation pluridisciplinaire pourra être réalisée (18)(26).

Concernant les patients traités par **immunothérapie, une augmentation du risque de rejet** existe. La durée de l'intervalle entre arrêt de l'immunothérapie et transplantation est en cours de discussion. Une évaluation individuelle est donc préconisée pour les patients dont le pronostic vital est engagé à court terme. Dans les autres cas, un **intervalle de 3 à 6 mois est préconisé** (19).

L'âge élevé n'est plus une contre-indication absolue. Toutefois, le risque de décès et de comorbidité augmente avec l'âge. La transplantation est donc envisageable pour des âges supérieurs à 75 ans, néanmoins une évaluation individuelle sera nécessaire (15)(19).

L'inscription sur la liste des transplantés doit être précédée d'une évaluation des comorbidités métaboliques. L'obésité ne constitue pas à lui seul un motif d'échec de la transplantation, cependant elle peut aggraver certaines pathologies (hépatopathie chronique, cirrhose, carcinome hépatocellulaire) et augmente le risque de décès.

Il n'existe **pas de limite de poids pour envisager une transplantation**, néanmoins ces patients devront faire l'objet d'une évaluation par une équipe spécialisée et envisager une chirurgie bariatrique avant ou après la greffe (sauf pour les patients ayant un IMC > 50kg/m² car il existe des difficultés chirurgicales majeures) (19).

Enfin, les décisions des équipes médicales concernant la faisabilité d'une transplantation et la balance bénéfice risque favorable doivent **tenir compte du contexte actuel de pénurie des greffons**. On estime aujourd'hui qu'il y a un seul donneur pour plus de deux receveurs. Ainsi les receveurs ayant les meilleures chances de survie sur le moyen et long terme sont priorisés (19).

1.2.2.3. Modalités d'inscription sur la liste des transplantés

Afin de déterminer la faisabilité de la transplantation, l'analyse de l'histoire de la maladie et des antécédents du patient sont nécessaires. Il n'existe pas de liste de critères pré-définis mais des **scores établis selon les pathologies**, ainsi que **l'étude des comorbidités**, permettront de déterminer si le patient est éligible à l'inscription sur la liste.

L'accès à la transplantation doit être étudiée chez les patients dont le **pronostic vital est engagé dans l'année**, sans transplantation, ou s'il existe une **atteinte majeure de sa qualité de vie**. C'est

aussi le cas chez les patients qui présentent des complications qui ne peuvent pas être contrôlées par d'autres traitements.

Pour les patients atteints d'une affection hépatique grave rentrant dans les indications de la transplantation hépatique, certaines modalités sont à prendre en compte afin de déterminer s'ils sont éligibles ou non à la greffe, ainsi que leur position sur la liste de transplantation :

- Afin de prédire la mortalité à court et à moyen terme chez les patients atteints de maladies chroniques du foie, diverses scores sont utilisés afin d'identifier les candidats éligibles à la greffe.

On retrouve:

- Le **score child-pugh**, il est facile d'utilisation et se base sur 5 paramètres : la **bilirubine**, l'**ascite**, l'**albumine**, l'**INR** et l'**encéphalopathie**.

Par exemple, un patient ayant une cirrhose classée ChildPugh C est un candidat potentiel à la transplantation hépatique.

- Le **score MELD** est plus objectif, discriminant et performant mais moins facile d'utilisation. Il s'agit de la transformation logarithmique de 3 valeurs : la **créatinine**, la **bilirubine totale** et l'**INR**.

Les patients ayant un score **MELD \geq 15 est potentiellement éligible à la transplantation hépatique** (19). Pour les patients ayant une cirrhose isolée, plus le score MELD est élevé, plus l'accès à la transplantation est rapide. Il a ainsi permis une réduction de la mortalité des patients inscrits sur liste, en priorisant les cas les plus graves.

Pour les patients dont les scores **MELD sont plus élevés (au-delà de 40) avec d'autres complications non prises en compte par le score** (comme l'hémorragie digestive, l'ascite ou l'hydrothorax réfractaire/incontrôlé, le syndrome hépato-pulmonaire ou encore l'angiocholite à répétition) ou lorsqu'il existe d'autres défaillances d'organes, le bénéfice de la transplantation est moins certains. **D'autres critères sont donc pris en compte** afin de déterminer leur position sur la liste des transplantés (19).

Concernant les patients atteints d'**hépatite B ou C chronique**, l'indication de transplantation hépatique n'est possible que lors, d'une **guérison de l'hépatite C ou d'un contrôle sur le plan virologique par un antiviral pour l'hépatite B**. Cependant, pour les patients ayant un score **MELD $>$ 20, des exceptions sont faites** puisque le bénéfice d'un traitement avant la greffe est incertain.

Dans le cadre des **maladies auto-immunes hépatiques**, d'autres critères sont utilisés. Elles font parties des **exceptions au score MELD**.

- Dans le cadre d'une **cirrhose**, certains critères comme, la **survenue et persistance d'un ictère**, la **baisse du taux de prothrombine en dessous de 50 %** (ou un INR > 1,5) à distance de toute décompensation infectieuse ou hémorragique, constituent une indication à la transplantation hépatique. C'est d'autant plus le cas chez les patients dont l'aggravation est rapide, sans espoir de réversibilité après traitement de la cause.
- Le **carcinome hépato-cellulaire (CHC)**, en raison de son risque de récurrence sur le transplant, nécessite, pour être éligible à la transplantation, une estimation de la survie à 5 ans identique aux patients transplantés pour d'autres indications, ainsi qu'un taux de récurrence inférieur à 15 %. En France, la sélection des patients éligibles se fait grâce au **score alphafœtoprotéine (AFP)** (figure 3) qui regroupe le nombre de nodule, leur taille et le taux d'alphafœtoprotéines. Seuls les patients atteints d'un **CHC avec un score AFP ≤ 2 sont susceptibles d'être candidats à la transplantation hépatique** en raison d'une survie de 70 % à 5 ans de la greffe.(19)

	Points
Diamètre (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3

Figure 3: Score alphafœtoprotéine pour les patients atteints de CHC (19)

- Lors d'une altération brutale des fonctions hépatiques (insuffisance hépatique aigue) consécutive à la destruction des hépatocytes, on parle d'**hépatite aigüe**. Une des complications majeures est l'**encéphalopathie hépatique**. Chez ces patients le pronostic vital est engagé sur le court terme, en raison de la formation d'un oedème cérébral et de défaillances multiviscérales. Une identification des patients ayant une hépatite aigue sévère, dont les **chances d'amélioration spontanée sont faibles**, sont rapidement adressés vers un centre de transplantation. Ils ont un **accès prioritaire au niveau national**, et seront placés en haut de la liste correspondante. Ils ont environ 80% de chances de recevoir un greffon dans les 48h. On parle alors de **Super-Urgence**. En 2021, ils représentaient 4,9 % des nouveaux inscrits en transplantation hépatique (19).

Cependant des critères ont été établis, afin de trouver le bon rapport entre transplanter rapidement et éviter les transplantations excessives avec des patients qui se seraient améliorés

spontanément sans transplantation. Il s'agit des **critères de Clichy-Villejuif**, qui prennent en considération l'âge, le facteur V et l'encéphalopathie hépatique et les **critères du King's College Hospital** qui prennent en compte plus spécifiquement la cause de l'hépatite aigue.

Toutes des données permettent d'établir le **score Foie** pour chaque patient inscrit sur liste.

Ce score prend en compte **l'indication**, la **gravité de l'état du patient** (score MELD, score Alpha-fœtoprotéine), la **durée d'attente** et la **distance entre les sites de prélèvement et de greffe**. En l'absence de super urgences, ce score permet de classer les patients par ordre de priorité sur la liste de transplantation.

Ainsi ce score permet de diminuer le risque de décès de patients les plus sévères sans diminuer les résultats de la greffe. De plus, il permet d'éviter de greffer trop précocement des patients qui peuvent encore attendre (28).

- Pour les patients avec une **cirrhose isolée ou un CHC à un stade précoce** (TNM1), le score Foie se base uniquement sur le **score MELD**.
- Pour les patients avec **un CHC à un stade un peu plus avancé** (TNM2) associé généralement à une cirrhose, le score Foie se base sur le **score MELD** (évaluation de la gravité) et sur le **score Alpha-fœtoprotéine** (évaluation du risque de récurrence) ainsi que sur l'existence d'une contre-indication à un **traitement d'attente ou à la récurrence** du CHC plus de 6 mois après un traitement curatif.
- Dans d'autres situations cliniques mal évaluées par le score MELD (ascite réfractaire, hémorragie digestive grave, maladie métabolique, polykystose...), les experts évaluent la pertinence de la transplantation et accordent des points supplémentaires aux score Foie. Ce sont les exceptions au score MELD (28).
- Dans le cadre d'une **cirrhose alcoolique**, une période d'**abstinence à l'alcool d'au moins 6 mois** sera nécessaire pour autoriser la greffe. En effet, l'alcoolisme expose à un risque de récurrence de la maladie sur le nouveau greffon et un risque d'inobservance thérapeutique augmentant le risque de rejet du greffon. Une consultation addictologique et une évaluation psycho-sociale sera effectuée en complément (29).
- Le **tabagisme** n'est pas une contre-indication à la transplantation. Néanmoins un **sevrage doit être recherché**. Le tabac augmente le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires et de cancers post-transplantation (29).

Pour les patients atteints de maladies rénales chroniques éligibles à la transplantation, un **Score Rein** a récemment été élaboré, sur le modèle du score foie, afin d'optimiser l'attribution des greffons en France.

Plusieurs critères sont considérés dans le calcul du Score Rein. Il y a tout d'abord des **critères d'équité** avec :

- La **durée d'attente** sur liste,
- La **durée de dialyse**,
- La **difficulté d'accès à la greffe** : ce critère va viser les receveurs de HLA rare.

On retrouve ensuite des **critères d'efficacité** tel que :

- L'**appariement HLA donneur-receveur**, qui a un impact sur la réussite de la greffe rénale à long terme
- Le **risque d'immunisation** (notamment dans les cas de deuxième greffe)

Enfin, il existe d'autres **critères de faisabilité** (indice de facilité d'accès à la greffe FAG) qui sont :

- L'**appariement en âge** : En effet, le score varie avec l'âge du receveur. Pour les patients jeunes, un bon appariement HLA entre le donneur et le receveur sera privilégié, même si le temps de transport de l'organe est plus important. En revanche, chez les patients plus âgés, une proximité géographique de l'organe prélevé sera privilégiée.
- Les **distances routières** en minutes entre les lieux de prélèvement et de greffe. (5)(12)(30)(11)

Les greffons disponibles sont proposés :

- au **niveau local**, au patient ayant le meilleur score à condition que le différentiel d'âge entre le donneur et le receveur soit de moins de 20 ans,
- ou au **niveau national** chez le patient qui obtient le meilleur score en considérant la distance.

Il est important de considérer le modèle géographique afin d'éviter les disparités entre les régions notamment entre l'Île de France et les provinces. Les propositions de greffons au niveau local et au niveau national permettent donc d'avoir un accès à la greffe rénale le plus équitable possible entre les patients. (30)

Dans le cadre de la transplantation rénale, en dehors des indications classiques de la greffe, il existe quelques inscriptions spécifiques telles que :

- l'**inscription préemptive**: Elle est recommandée pour les patients ayant un DFG entre 15 et 20 ml/min/1,73 m², afin d'anticiper la pente de dégradation du DFG due à la maladie.

- **l'inscription à partir d'un donneur vivant:** Elle comporte exactement les mêmes règles d'inscriptions que pour un donneur décédé.
- **l'inscription après mise en place d'un accompagnement spécifique** (médical, social, projet thérapeutique) pour les patients ayant une dépendance à l'alcool ou à une drogue avec projet de sevrage, pour les patients présentant des troubles psychiatriques, pour les patients non autonomes. Cette inscription va viser à favoriser l'observance et le suivi post greffe afin de diminuer le risque de rejet.
- **l'inscription en contre indication temporaire** d'une durée maximale de 1 an chez les patients ayant:
 - une insuffisance coronarienne non contrôlée ou une artériopathie oblitérante en attente de revascularisation ; un accident ischémique transitoire (AIT), un accident vasculaire cérébral (AVC), un syndrome coronarien aigu, de moins de 6 mois ;
 - un cancer ou hémopathie maligne en rémission ;
 - des troubles psychiatriques ou troubles cognitifs sévères nécessitant au préalable une adaptation thérapeutique et/ou des mesures en cours de mise en place ;
 - une dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites en cours de sevrage ;
 - une maladie infectieuse nécessitant un traitement de plusieurs mois avant que la transplantation soit possible ;
 - une polykystose rénale en attente de néphrectomie ou embolisation de l'artère rénale (31)

L'inscription sur la liste de transplantation se déroule en 3 étapes :

- Après validation de l'indication à la greffe, l'absence de contre-indication et l'accord du patient, l'équipe médico-chirurgicale **inscrit le patient sur la liste d'attente de greffe.**
- Une **confirmation administrative** par l'établissement de santé est ensuite effectuée
- Puis le **dossier est étudié par l'Agence de Biomédecine**, qui place ensuite le patient sur la liste sauf en cas de contre-indication temporaire. Le patient est informé directement de son inscription. Toutes les données sont conservées dans un registre informatisé : la **base CRISTAL.** (29)(31)(32)(12)

Chaque patient en attente de greffe est **régulièrement revu en consultation** par l'équipe de transplantation, afin de **mettre à jour son dossier auprès de l'Agence de Biomédecine.** Une surveillance de l'évolution de la maladie est effectuée par le centre de transplantation, au travers de bilans sanguins, d'exams d'imageries (échographie, scanner) ...

Afin d'assurer un suivi pré-greffe complet, le patient ou son entourage doivent tenir informé le centre de greffe d'une éventuelle altération de l'état de santé (fièvre, hospitalisation...). (32)

Le patient doit rester joignable 24h/24, 7 jours sur 7. Il peut être appelé à tout moment dès que son inscription sur la liste est validée. (12)

1.2.3. La transplantation

Selon la loi de Bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, régulièrement actualisée, les règles de répartition et d'attribution de ces greffons doivent respecter les **principes d'équité, d'éthique médicale et viser l'amélioration de la qualité des soins.**

L'attribution des greffons est sous le contrôle de **l'Agence de Biomédecine**. C'est elle qui gère la liste d'attente de transplantation de chaque organe. Elle propose un greffon à l'équipe médicale selon les scores Rein et Foie établis antérieurement et les super-urgences (32).

1.2.3.1. Appel à la greffe

Lors de la disponibilité d'un transplant, des **tests de groupes sanguins et tissulaires sur le donneur** vont être effectués de façon concomitante avec le prélèvement d'organe. Rapidement, les résultats sont transmis à l'Agence de Biomédecine qui identifie les receveurs potentiels (12).

Le patient peut être appelé de jour comme de nuit, en semaine ou le week-end.

Lors de l'appel à la greffe, l'équipe de transplantation indiquera au patient le délai dans lequel il doit se rendre à l'hôpital et les papiers nécessaires... Le patient devra aussi cesser de boire, de manger ou de fumer dès cet appel (33).

Une fois le receveur potentiel prévenu, l'équipe **vérifie l'absence de contre-indication à ce jour** (infection...). De plus, un **test de cross match** mettant en présence les lymphocytes du donneur avec le serum du receveur est effectué afin de s'assurer que le receveur ne présente pas d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur.

Si le cross match est positif, la transplantation n'aura pas lieu au vue du risque de rejet hyper-aigue. Les patients ont préalablement été informés qu'**un appel à la greffe pouvait ne pas aboutir à une transplantation** si les conditions ne sont pas optimales ou qu'une super urgence survient entre temps (12).

Les organes disponibles peuvent provenir de divers donneurs.

1.2.3.1.1. Donneur vivant

Le don d'organes de son vivant concerne **essentiellement le rein**, seul organe entier dont on peut faire don de son vivant car il est tout à fait possible de vivre normalement avec un seul rein. Dans une moindre mesure, il est possible de faire don d'un lobe de foie.

Selon la loi de Bioéthique du 7 juillet 2011, le don d'organe de son vivant est possible pour le **père ou la mère** et, par dérogation, **un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père ou de la mère**. Un élargissement du cercle des donneurs potentiels a également été fait pour des personnes non apparentées ayant un **lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans** avec le receveur ou une personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. (11)

Cependant, avant d'accepter un don d'organe, il faut s'assurer que ce geste est **volontaire, non soumis à une pression familiale**, et que le **donneur est conscient des risques encourus** (anesthésie, infection post opératoire, complications thromboemboliques, douleurs, insuffisance rénale). Il faudra également vérifier, dans le cas du don d'un rein, l'**absence de néphropathie** chez le donneur ainsi qu'un certain nombre de tests d'imagerie et de biologie.

Les greffes par donneur vivant ont l'avantage d'assurer une **meilleure qualité du greffon**, de **diminuer le temps d'attente** sur liste de transplantation et s'assurer ainsi de meilleurs résultats que la greffe cadavérique. (12) (11) (34)

1.2.3.1.2. Donneur décédé en état de mort encéphalique

Selon les lois de bioéthique de 1994, le prélèvement d'organe de donneur décédé en état de mort cérébrale repose sur 3 grands principes :

- le **consentement présumé** « le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n' a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement ». Toutefois, « si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir le témoignage de sa famille ». Lorsque le patient a signifié dans le registre officiel qu'il est opposé au don d'organe, aucun prélèvement ne pourra avoir lieu (12).
- la **gratuité du don**
- l'**anonymat** entre le donneur et le receveur

Lorsque le **cerveau n'est plus irrigué ni oxygéné par le sang**, on parle d'état de mort encéphalique. Elle correspond à **une perte irréversible des fonctions encéphaliques**, en particulier celles du tronc cérébral. La respiration et la fonction cardiaque peuvent être maintenues artificiellement quelques heures afin de ne pas altérer les organes et procéder au prélèvement lorsque l'autorisation est donnée. (11)

1.2.3.1.3. Donneur décédé par arrêt cardiaque

Plus récemment, afin de lutter contre la pénurie des greffons, un arrêté du 2 août 2005 autorise le prélèvement d'organes et de tissus « sur une personne présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant » (11).

Il existe 4 catégories selon la classification de Maastricht (33) (12) :

- **Catégorie I** : personnes qui font un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédées à la prise en charge.
- **Catégorie II** : personnes qui font un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire.
- **Catégorie III** : personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation.
- **Catégorie IV** : personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation dans le but de préserver les organes.

Ce type de prélèvement est effectué selon des protocoles très stricts déterminés par l'Agence de Biomédecine.

LA CHAÎNE DU DON À LA GREFFE

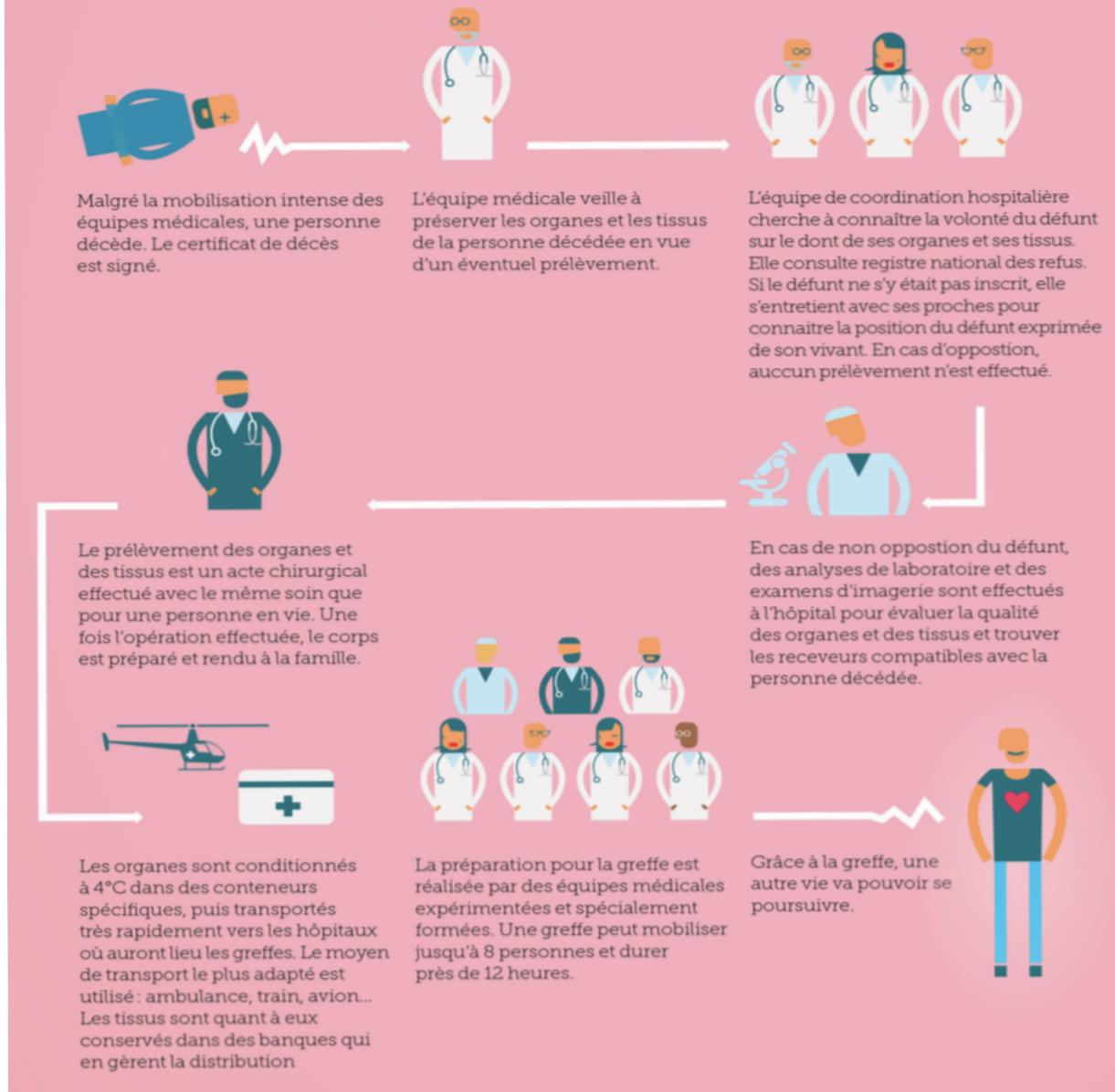


Figure 4: La chaîne du don selon l'agence de biomédecine (35)

Une fois le receveur attribué et le donneur prélevé, la greffe peut commencer.

1.2.3.2. Transplantation rénale

La première étape consiste à **préparer le greffon** à la transplantation. Elle se fait au bloc opératoire, de façon stérile. Le chirurgien retire toute la graisse périnéale autour du parenchyme mais aussi au niveau du hile rénal, afin de faciliter l'accès aux vaisseaux et à l'uretère. A ce moment, une anomalie peut devenir visible telle qu'un kyste, une tumeur, un rein endommagé, une anomalie vasculaire. La greffe sera alors compromise. Le rein est perfusé par le **liquide de conservation** (11).

Une fois cette préparation terminée, le rein est prêt à être greffé.

Le greffon est mis en place dans la **fosse iliaque droite** le plus souvent car les vaisseaux sont plus accessibles. Une néphrectomie des reins natifs n'est pas nécessaire. La chirurgie repose sur la réalisation de 3 anastomoses :

- la première est réalisée entre l'**artère rénale du greffon et l'artère iliaque externe** dans la majorité des cas
- la deuxième entre la **veine du greffon et la veine iliaque externe**
- la troisième est l'anastomose urinaire qui est le plus souvent **urétéro-vésicale**. La mise en place d'une sonde JJ pendant les premières semaines permettra de protéger cette anastomose. (13)

Après vérification de l'étanchéité des anastomoses, les clamps sont lâchés. La qualité et l'homogénéité de la revascularisation du transplant sont alors observées.(12)

La reprise de la fonction du greffon peut être immédiate au bloc opératoire ou retardée pouvant nécessiter parfois **une remise en dialyse temporaire**.

Au cours de la chirurgie, on retrouve différents temps :

- le **temps d'ischémie totale** qui représente le délai entre l'heure de clampage de l'aorte du donneur et l'heure de déclampage de l'aorte du receveur.
- le **temps d'ischémie froide** qui représente le temps entre le clampage artériel chez le donneur et le déclampage artériel chez le receveur (temps pendant lequel le rein est perfusé par le liquide de conservation à 4° jusqu'à ce qu'il soit transplanté). Il doit être le plus court possible afin de conserver la qualité du rein. (11) (13)
- dans le cadre de la greffe par donneur vivant, l'organe du donneur est prélevé juste avant la transplantation. On ne parle alors plus d'ischémie froide mais plutôt d'**ischémie tiède**. (11)

La durée de l'intervention est d'**environ 3h**.

1.2.3.3. Transplantation hépatique

L'intervention consiste en l'**ablation du foie malade** et la mise en place du **greffon hépatique**.

Avant d'effectuer la transplantation hépatique, le prélèvement du foie doit être effectué sur le donneur. Une **parfaite coordination** entre l'équipe de prélèvement et l'équipe de greffe est nécessaire afin de **limiter le temps d'ischémie froide** (10h à 15h maximum) et afin que le greffon conserve toutes ses fonctions. (36)

La transplantation hépatique est effectuée en 2 phases :

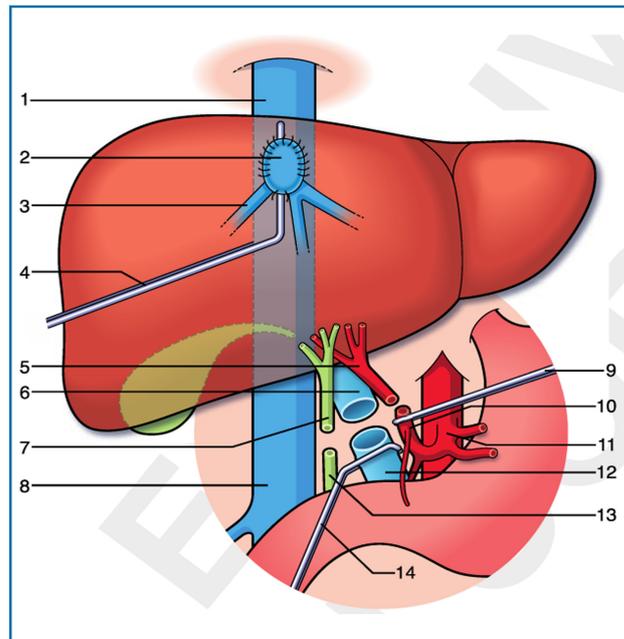
- **L'hépatectomie**: Une grande incision horizontale sous les côtes et une verticale vers le sternum sont nécessaires afin de retirer de la cavité abdominale, le foie qui est un organe très volumineux (18). Plusieurs techniques peuvent être utilisées. La plus fréquente est la technique du piggy-back, détaillée ici (*figure 5*). Le chirurgien sectionne les attaches ligamentaires, l'artère hépatique, la veine porte, les veines sus hépatiques du greffon ainsi que la voie biliaire principale. La veine cave inférieure est donc conservée. (37) (36) (38)
- **l'anhépathie** qui correspond à la suppression de l'activité fonctionnelle du foie. A ce moment-là, la préparation du greffon du donneur doit être terminée. L'anhépathie est temporaire le temps de la mise en place du greffon et de la réalisation de 4 anastomoses :
 - les **veines hépatiques du greffon** disposées en collerette, à la **veine cave inférieure** du receveur,
 - la **veine porte du greffon, à la veine porte** du receveur,

Ces 2 anastomoses veineuses sont les premières à être réalisées. La veine cave est déclampée la première puis la veine porte progressivement. La circulation sanguine à travers le foie est rétablie de la veine porte jusqu'au drainage par les veines sus-hépatiques. C'est la fin de l'ischémie du greffon et de l'anhépathie (38). Il s'en suit les anastomoses artérielles :

- **l'artère hépatique du greffon, à l'artère hépatique** du receveur, est très importante notamment pour la viabilité biliaire.
- la **voie biliaire principale du greffon, à la voie biliaire principale** du receveur (36)(18) (37)(39).

Les derniers déclampages sont effectués et le greffon est reperfusé. Une hémostase (arrêt de tous les petits saignements) sera réalisée afin de limiter la formation d'un hématome post-opératoire, et des drains seront posés afin d'évacuer les sécrétions intra-abdominales (38).

La transplantation hépatique dure **en moyenne 8 à 10h**.



1. VCI sus-hépatique du receveur; 2. collerette de VC autour des trois veines sus-hépatiques du greffon; 3. veine sus-hépatique du greffon; 4. clamp latéral sur la VCI rétrohépatique du receveur; 5. artère hépatique du greffon; 6. veine porte du greffon; 7. voies biliaires du greffon; 8. VCI sous-hépatique; 9. clamp sur l'artère hépatique du receveur; 10. artère hépatique du receveur; 11. tronc coélique; 12. veine porte du receveur; 14. clamp sur la veine porte du receveur; 13. voies biliaires du receveur;

Figure 5: Transplantation hépatique selon la technique du « Piggy-Back »(39)

1.2.4. Le suivi post transplantation : risque de rejet

1.2.4.1. Les antigènes cibles du rejet

On distingue plusieurs familles d'antigènes cibles du rejet :

- Les antigènes du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)
- Les antigènes des groupes sanguins ABO

1.2.4.1.1. Les antigènes du CMH

Différentes études chez la souris entre 1936 et 1948, ont permis de localiser un ensemble de gènes impliqués dans le rejet des greffes. Ils furent appelés **gènes d'histocompatibilité**.

En 1958, Jean Dausset découvre le CMH humain, appelé système HLA. Il effectue une première description d'allo-antigènes leucocytaires et d'anticorps anti-leucocytes présents dans le sérum de patients multitransfusés et de femmes multipares. Ces anticorps définissent un **complexe génétique qui contrôle le rejet de greffe lors d'une allo-transplantation**. (23)

Lors d'une transplantation, il existe un conflit entre le greffon et l'hôte.

Le CMH va jouer un rôle majeur dans le système immunitaire, en lui permettant de **différencier le soi, du non soi**. Le CMH présente une grande variabilité, il est différent entre 2 individus de la même espèce. En effet, dans le cas d'une transplantation, le CMH va permettre la **présentation d'antigènes du donneur, aux lymphocytes T du receveur**. Ainsi les LT spécifiques du receveur vont se multiplier et induire la **production d'anticorps contre les cellules du greffon**.

2 catégories de CMH sont impliquées dans la présentation des antigènes :

- Le **CMH de classe 1** contient 3 gènes qui codent pour les molécules HLA de classe 1 : HLA-A, HLA-B, HLA-C, qui vont présenter les antigènes aux lymphocytes T CD8.
- Le **CMH de classe 2** contient 3 couples de gènes codant pour les molécules HLA de classe 2 : HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ qui vont présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4.

Il s'agit de **polygénisme**.

Ces gènes ont un **polymorphisme** qui est très important. En effet, il existe plus de 2000 allèles HLA-A, plus de 2600 allèles HLA-B, plus de 1600 allèles HLA-C, plus de 1200 allèles HLA-DR... Il est donc très peu probable de trouver 2 individus qui présentent un système HLA identique en classe 1 et 2.

De plus ces gènes sont **co-dominants**. Le CHM est localisé sur le chromosome 6. Chacun individu possède des couples de chromosomes et par conséquent 6 molécules HLA de classe 1 et 6 molécules HLA de classe 2 toutes différentes du fait du polymorphisme important.

Entre 2 individus, il y a donc **peu de chances de retrouver une compatibilité parfaite avec les 6 mêmes molécules HLA de classe 1 et de classe 2**. Il sera surtout retrouvé des compatibilités au sein d'une même famille. On parle de **compatibilité tissulaire**.

En partant du principe que pour pouvoir effectuer une transplantation entre 2 individus il faut une compatibilité parfaite, cela serait quasiment impossible.

Cependant, si en cherchant au sein d'une famille, cela augmente la probabilité car ces **gènes sont génétiquement liés**. En effet, lors de la transmission, chaque enfant reçoit un groupe de gènes paternels et un groupe de gènes maternels. Ils sont transmis par région de chromosome. Chaque groupe de gène situé sur un même morceau de chromosome est appelé un haplotype (23) (*figure 7*).

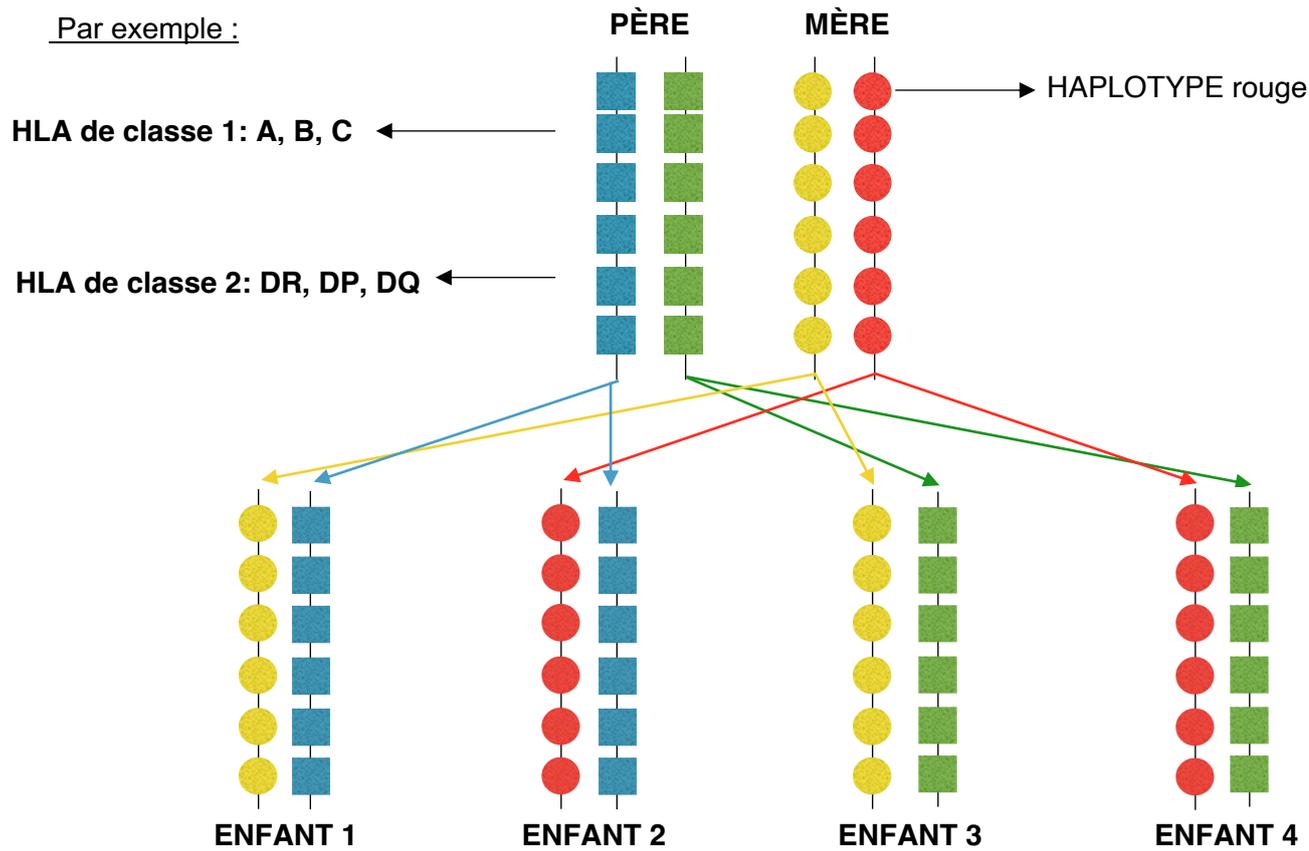


Figure 7 : Transmission des haplotypes du chromosome 6 au sein d'une famille

Pour le chromosome 6, la mère a un haplotype rouge et jaune et le père a un haplotype bleu et vert. 4 combinaisons sont donc possibles chez les enfants. Au sein d'une fratrie (surtout si elle est de taille importante), il y a donc une **augmentation de chances d'avoir 2 frères ou sœurs avec exactement les mêmes molécules HLA.**

Cependant, dans le cadre d'une transplantation, des moyens pharmacologiques peuvent être mis en place afin de palier à ce manque de compatibilité. Il est donc **possible de transplanter une personne qui n'a pas les même molécules HLA que son donneur.**

1.2.4.1.2. Les antigènes des groupes sanguins ABO

Ils ne suscitent pas de réponse cellulaire mais induisent une **réponse humorale forte**.

Les **antigènes érythrocytaires ABO** sont exprimés par les **cellules endothéliales vasculaires** du greffon.

Lors d'une transplantation, le receveur peut posséder des **anticorps naturels anti-A et anti-B**, selon son groupe sanguin. (*Tableau 1*).

Groupe sanguin	Anticorps présents	
	Anti-A	Anti-B
O	X	X
A		X
B	X	
AB		

Tableau 1 : Anticorps naturels présents dans les groupes sanguins

Ils sont donc susceptibles d'entraîner le **rejet en s'attaquant aux vaisseaux sanguins** du greffon. En effet, la liaison antigène-anticorps entraîne une activation de la cascade du complément, des thromboses vasculaires et une destruction de l'organe (40).

Selon le groupage ABO entre le donneur et le receveur, les transplantations pourront être ou non ABO compatibles (*Tableau 2*).

Groupe du donneur	Groupe du receveur			
	O	A	B	AB
O	ABO compatible	ABO compatible	ABO compatible	ABO compatible
A	ABO incompatible	ABO compatible	ABO incompatible	ABO compatible
B	ABO incompatible	ABO incompatible	ABO compatible	ABO compatible
AB	ABO incompatible	ABO incompatible	ABO incompatible	ABO compatible

Tableau 2 : Compatibilités ABO selon les différents groupes sanguins

Par exemple, un donneur universel O peut être transplanté à un receveur de n'importe quel groupe sanguin. En revanche, un receveur O ne sera compatible qu'avec un greffon de groupe O.

Cependant, aujourd'hui, des stratégies immunosuppressives administrées chez le receveur plusieurs semaines avant la greffe tel que le **rituximab**, permettent d'effectuer des **transplantations ABO incompatibles** notamment à partir de **donneurs vivants apparentés**. Elles vont permettre une neutralisation et une **destruction des lymphocytes B précurseurs** des cellules productrices d'anticorps.

Ces greffes ABO incompatibles sont un moyen pour **lutter contre la pénurie d'organe** et obtiennent aujourd'hui des résultats en termes de survie des greffons comparables à ceux des greffes ABO compatibles (entre 85 et 100% à environ 3 ans) (41).

1.2.4.2. Différents types de rejets

1.2.4.2.1. Le rejet hyper aiguë

Le rejet hyper aiguë intervient surtout dans la transplantation rénale, il est plus rare en transplantation hépatique. Il survient **quelques minutes ou quelques heures** après la transplantation (23). On peut parler de « rejet sur table ». Il se traduit par une **thrombose des vaisseaux irriguant le greffon** (13).

Il est lié à l'existence dans le sérum du receveur, d'allo-anticorps préformés avant la greffe, qui peuvent être des :

- **Allo-anticorps anti HLA, acquis, spécifiques** qui se développent suite à des transfusions, des transplantations antérieures ou suite à une grossesse (allo immunisation fœto-maternelle). Ils sont dirigés contre les allo-antigènes du donneur.
- **Allo-anticorps dit « naturels » anti ABO** dirigés contre les antigènes A ou B du donneur (42).

Ces anticorps se fixent sur les allo-antigènes présents sur l'endothélium vasculaire du transplant. Ils vont activer le système du complément et provoquer une stimulation des cellules endothéliales. Cela va engendrer la **sécrétion de facteurs de coagulation** à l'origine de l'activation et de **l'agrégation des plaquettes**. (23)

Cette **thrombose aboutit à une nécrose ischémique** du transplant avec des lésions irréversibles pour l'organe greffé. Une **transplantectomie d'urgence** sera donc nécessaire.

La survenue de ce rejet hyper aiguë est prévenue par la réalisation systématique d'un cross match qui en fait une entité très rare de nos jours. (13)

1.2.4.2.2. Le rejet aiguë

Il survient **quelques semaines à quelques mois** après la transplantation, le temps de développer une immunité dirigée contre le greffon. Les 3 premiers mois sont particulièrement à risque. (42)

Le rejet aiguë possède **2 composants, une cellulaire et une humorale**.

Le rejet aiguë cellulaire se décompose en plusieurs étapes. Premièrement, une **phase de sensibilisation** (priming) se met en place. La procédure chirurgicale et la conservation extracorporelle du greffon suivi de la reperfusion, induisent une **inflammation** dans le transplant. À la suite de **l'apport d'un antigène exogène** dans l'organisme, celui-ci est **capté par les cellules dendritiques** du donneur qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Initialement immatures, elles vont être **activées et migrer dans les ganglions lymphatiques**. Les cellules dendritiques vont alors **présenter, par le biais du CMH de classe 2, l'antigène aux lymphocytes**. Cette présentation permet ainsi l'activation des lymphocytes T CD4 spécifiques de l'antigène et **stimulent ainsi la réponse lymphocytaire par allo-reconnaissance directe**. Elle représente environ 90 à 95% de l'intensité de la réaction allogénique expliquant la survenue de rejet aiguë cellulaire. (40) (43)

Petit à petit, les **cellules dendritiques du donneur** disparaissent. Elles sont **remplacées par celles du receveur**, qui captent les antigènes HLA du donneur au niveau du greffon, pour les **présenter aux lymphocytes T du receveur**. Il s'agit d'une **allo-reconnaissance indirecte**. Elle ne représente qu'une faible part de production des lymphocytes T effecteurs impliqués dans le rejet aiguë. Elle sera plutôt responsable d'une réponse allogénique à bas bruit impliqué dans le rejet chronique.

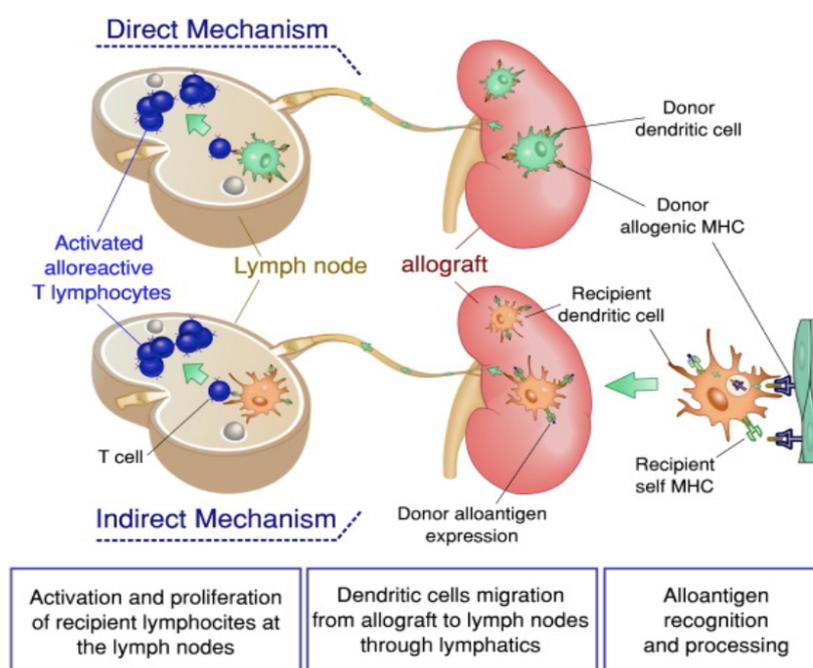


Figure 6: Allo reconnaissance directe et indirecte au cours de la phase de sensibilisation (44)

Deuxièmement, une phase effectrice débute. Les **lymphocytes T** vont sortir de la circulation au niveau du site inflammatoire. Ils vont alors **reconnaitre les cellules endothéliales et les cellules parenchymateuses du greffon**. Différentes voies de signalisations vont ainsi être activées et permettre la synthèse de **cytokines** telles que l'INF-alpha, l'IL7, le TNF- alpha l'INF-gamma ainsi que l'**IL2**. Cela va engendrer une augmentation de la réponse cellulaire et de la **prolifération des lymphocytes T effecteurs**.

Le **rejet humoral** est la deuxième composante du rejet aigue. Il se caractérise par une **activation de lymphocytes B qui se différencient ensuite en plasmocytes producteurs d'anticorps**. Ces anticorps vont participer à la destruction des cellules du parenchyme, en activant la cascade du complément au niveau de l'endothélium vasculaire. (40,43) (45)

Aujourd'hui, le rejet aigue peut être traité par des protocoles à fortes doses d'immunosuppresseurs.

1.2.4.2.3. Le rejet chronique

Le rejet chronique constitue aujourd'hui la principale cause d'échec en transplantation (23)(36).

Il peut survenir plusieurs mois à plusieurs années après celle-ci. Il est défini par la persistance d'une **réaction immunitaire à bas bruit chez le receveur**, se traduisant par une perte progressive des capacités fonctionnelles du greffon (23,43).

Comme dans le rejet aigue, les médiateurs principaux du rejet chronique sont les **lymphocytes T**. De part la production de **cytokines**, ils stimulent l'activité des fibroblastes, engendrant des lésions atrophiques et fibreuses au niveau du greffon. Les allo-anticorps dirigés contre les molécules du CMH de classe I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) participent également à la survenue du rejet **après plusieurs années**. C'est le **rejet humoral**. Ce mécanisme conduit à la survenue d'une **fibrose et d'une atteinte des vaisseaux artériels irriguant le greffon** (40,42).

Cette réaction immunologique peut être associée à d'autres phénomènes tels que, la néphrotoxicité de certains immunosuppresseurs (dont les anti-calciéurines), une hypertension artérielle, une hyperlipidémie ou encore des facteurs infectieux (notamment par le CMV). L'association de tous ces procédés contribuent à la **perte progressive du greffon** (42).

1.2.4.3. Prévention du rejet - La compatibilité HLA

Il n'y a pas de traitement pour le **rejet hyper aigue**, il faut donc chercher à le **prévenir**.

Pour cela, un **typage HLA** est réalisé dès le bilan pré-greffe. Il permettra de déterminer les potentiels donneurs et receveurs qui ont le moins de disparités pour le phénotype HLA. L'appariement se fera selon la comptabilité HLA-DR puis HLA-B puis HLA-A (23).

Ce typage se fait aujourd'hui par des techniques de biologie moléculaires tels que le **séquençage**, la **PCR** ou encore la technique **Luminex**, permettant de rechercher les différents gènes au sein de l'ADN. Ce sont des techniques sensibles, rapides et qui génèrent peu d'ambiguïté concernant les résultats (40).

Durant la période d'attente de la greffe, une recherche régulière d'une **immunisation anti-HLA** est également réalisée. Les anticorps anti-HLA peuvent provenir d'un événement immunisant tel qu'une grossesse, une transfusion, une précédente transplantation... Une recherche par diverses techniques (**lymphotoxicité...**) doit être effectuée tous les 3 mois. Ils sont recherchés grâce à un panel de lymphocytes connus. S'il y a formation d'un **complexe antigène-anticorps**, le système du complément va être activé et va conduire à la **lyse cellulaire**. La présence **d'anticorps dirigés contre le HLA du donneur est considérée comme une contre-indication à la transplantation** afin de prévenir la survenue d'un rejet aigue (23,40).

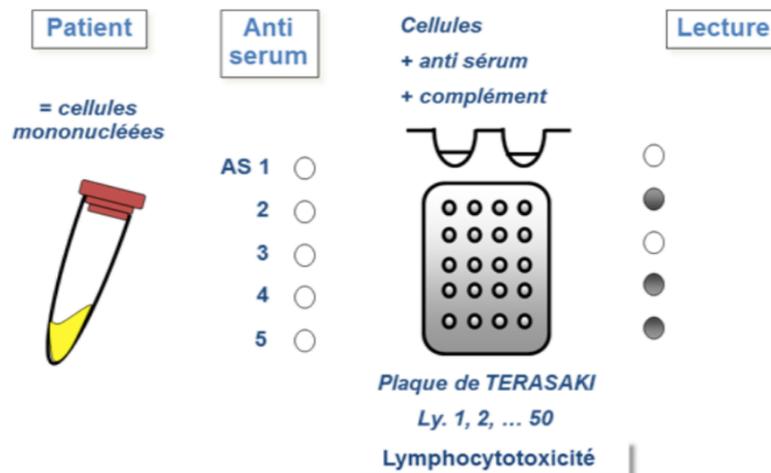


Figure 8: Principe de la technique de lymphotoxicité (46)

La dernière étape consiste à réaliser, juste avant la greffe, un **cross match lymphocytaire**.

Il permet de mettre en évidence la présence ou non d'**allo-anticorps anti HLA** dans le sérum du receveur, **dirigés contre les antigènes HLA du greffon**. Pour cela, le sérum du receveur est mis en contact avec les lymphocytes du donneur. Deux situations sont alors possibles :

- le **cross match est positif**: le sérum du receveur possède des anticorps dirigés contre les antigènes du donneur, la **transplantation donc contre-indiquée**.
- le **cross match est négatif**: le sérum du receveur ne possède pas d'anticorps anti HLA dirigés contre le greffon. La **transplantation est donc possible** (42,47).

1.3. Traitements immunosuppresseurs

Lors d'une transplantation, le greffon est reconnu par notre système immunitaire comme étant un corps étranger. De ce fait, en l'absence d'une stratégie thérapeutique immunosuppressive adaptée, l'activation du système immunitaire conduirait au rejet.

Les traitements immunosuppresseurs vont donc avoir pour objectif **de prévenir ce rejet**.

La stratégie thérapeutique repose sur l'**association de plusieurs immunosuppresseurs**, dans le but d'optimiser l'efficacité de chacun, tout en minimisant les risques de toxicités propres aux différentes molécules (45).

1.3.1. Rôles et mécanismes d'action

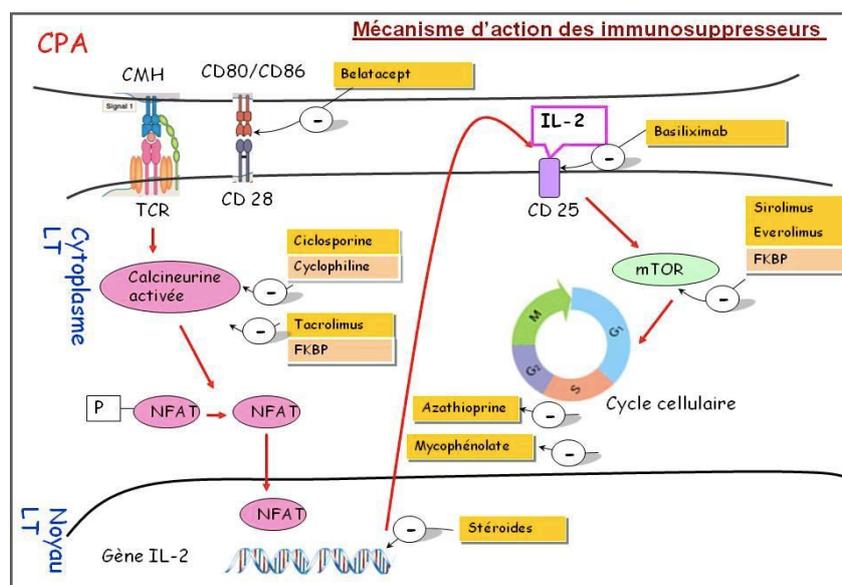


Figure 9: Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (48)

1.3.1.1. Anticalcineurines

Les inhibiteurs de la calcineurine regroupent 2 molécules : la **Ciclosporine** et le **Tacrolimus**. Physiologiquement, la reconnaissance de l'antigène du greffon induit le premier signal moléculaire. Associé à une co-stimulation, il va provoquer l'augmentation du calcium intracellulaire et l'activation de la voie de la calcineurine. (45)

La calcineurine est une protéine phosphatase. Sous sa forme active, elle va induire la déphosphorylation du facteur de transcription nucléaire des cellules T activées (NFAT). Celui-ci va ainsi pénétrer dans le noyau du lymphocyte T et induire la transcription des gènes codant pour l'interleukine 2 (IL-2).

L'IL-2 synthétisée et libérée, va induire la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. (42,49)

Dans le cadre de la transplantation, la ciclosporine ou le tacrolimus vont pénétrer dans le cytoplasme du lymphocyte T. Ils vont se **complexer avec une protéine cytosolique** spécifique, la **cyclophiline** pour la ciclosporine et **FK-BP12** pour le tacrolimus. Une fois le complexe formé, il va se **lier à la calcineurine afin d'inhiber son activité phosphatase sur le facteur NFAT**. (49,50)

L'accumulation du NFAT phosphorylé ne permet pas la transduction du signal et **inhibe donc le signal de transduction des lymphocytes T** et la **transcription de gènes codants pour les cytokines dont l'IL-2**. (42)

Les anticalcineurines suppriment donc l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de cytokines et l'expression du récepteur de l'IL-2. (50)

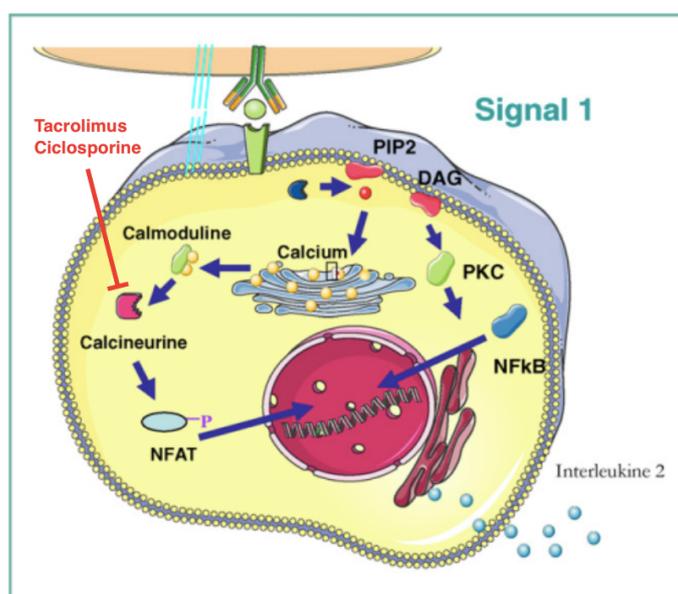


Figure 10 : Mécanisme d'action des anticalcineurines (43)

Elles possèdent différentes indications thérapeutiques :

- Dans le cadre de greffe d'organes solides, la **ciclosporine** (Néoral®) est indiquée dans la prévention du rejet du greffon et dans le traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs. (42,51)
- Concernant le **tacrolimus**, les indications différents selon les spécialités :
 - **Le Prograf®, le Modigraf® et l'Adoport®** sont indiqués dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs. La spécialité Modigraf® est aussi indiquée chez les enfants du fait de sa forme galénique adaptée. (52)(42,53,54)
 - **L'Envarsus®, l'Advagraf® et le Conféroport®** sont quant à eux indiqués dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes (55)(42)(56)

1.3.1.2. Anti-métabolites

2 types de molécules sont utilisées en tant qu'immunosuppresseur : **l'azathioprine et l'acide mycophénolique**.

Ils sont associés à d'autres traitements dans la stratégie thérapeutique afin de pouvoir diminuer les doses et prévenir une éventuelle toxicité.

Leur mécanisme d'action repose sur une **inhibition de la synthèse des bases puriques de l'acide désoxyribonucléique** (ADN) bloquant ainsi l'entrée en mitose lors de la division cellulaire (11,45)

Plus spécifiquement, l'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, sélectif et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme est impliquée dans la voie de synthèse de novo des bases puriques, nécessaire dans la synthèse d'ADN dans les lymphocytes T et B. Cette voie est la seule que les lymphocytes sont capables d'utiliser, il bloque donc la seule source de guanine du lymphocyte. A l'inverse, les autres cellules utilisent des voies de sauvetage, expliquant une action cytostatique plus marquée sur les lymphocytes que sur les autres cellules (26,42,43)

De plus, l'acide mycophénolique est sélectif de isoforme de type 2 de l'IMPDH exprimée uniquement dans les lymphocytes T activés. La sensibilité est beaucoup plus forte que pour l'isoforme de type 1 exprimée dans les autres cellules, ce qui renforce l'action anti-proliférative plus marquée au sein des lymphocytes. (42,43)

L'acide mycophénolique, forme active, est commercialisée sous forme de 2 pro-drogues: le **mycophénolate mofétil ou MMF (Cellcept®)** et le **mycophénolate sodique ou MPS (Myfortic®)**. Du fait de leur masse moléculaire différente, 1 g de MMF correspond à 720 mg de MPS en équivalent mycophénolate. (11,29,42,45)

Concernant l'**azathioprine**, il s'agit d'une pro-drogue de la 6-mercaptopurine (6-MP) qui est un analogue d'une base purique (hypoxanthine) de l'ADN. (29,43)

Son mécanisme d'action est complexe, elle va donner des métabolites actifs, les 6-thioguanine (6-TGN) qui vont **inhiber l'interconversion des bases puriques, et bloquer ainsi la synthèse de l'ADN**. (11,26,43)

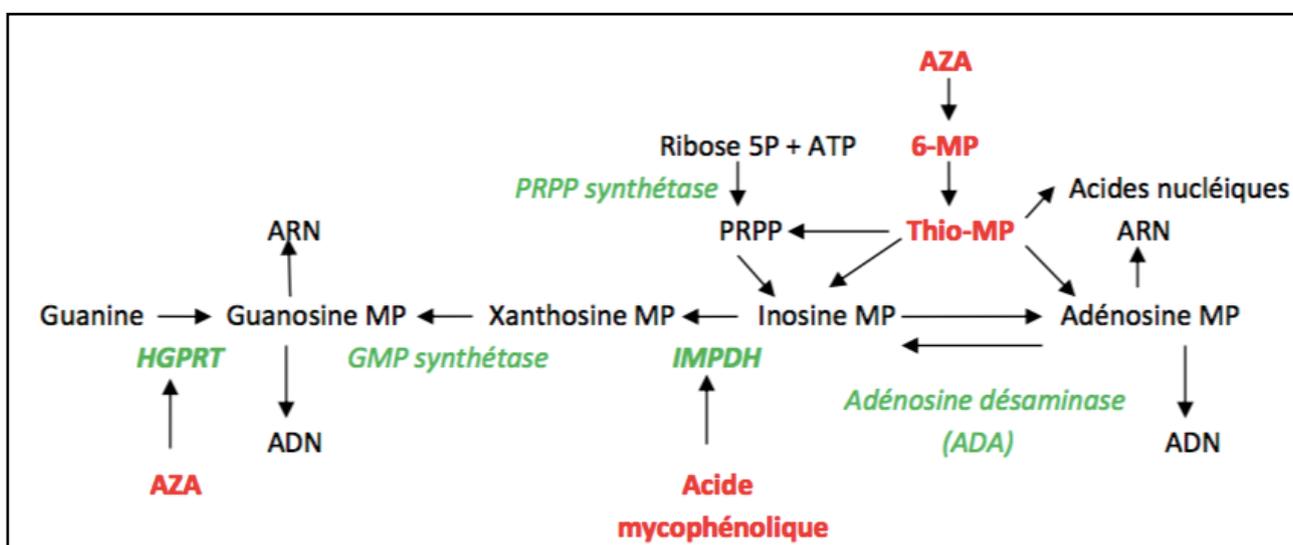


Figure 11: Voies de synthèse des bases puriques et mode d'action de ses inhibiteurs (11)

(ATP : adénosine triphosphate, GMP : guanosine monophosphate, HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase, MP : monophosphate, PRPP : phosphoribosyl-pyrophosphate amido-transférase, Ribose 5P : ribose 5-phosphate, , Thio-MP : acide thioinosinique)

Il existe différentes indications selon les spécialités :

- **Le Myfortic® (mycophénolate sodique)** est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, dans la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale. (57)
- **Le Cellcept® (mycophénolate mofétil)** est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. (58)
- **L'Imurel®(azathioprine)** est indiqué dans la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. (31)

1.3.1.3. Inhibiteurs de mTOR

Au sein de cette classe, on retrouve 2 molécules appartenant à la famille des macrolides, l'**everolimus** et le **sirolimus**.

Leur mécanisme d'action s'explique par un blocage de la prolifération clonale des lymphocytes par blocage de la mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin).

mTOR est une protéine sérine- thréonine kinase essentielle à la prolifération cellulaire.

Les inhibiteurs de mTOR ont une structure proche de celle du tacrolimus, ce qui explique le fait qu'ils viennent former un complexe avec FK-BP12, comme celui-ci. Cependant, les complexes sirolimus-FKB12 ou évérolimus-FKB12 n'auront aucune action sur la calcineurine. Ils vont venir se lier à mTOR et **bloquer la transition de la phase G1 à la phase S** aboutissant à une **inhibition de la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B** et d'autres cellules (mastocytes, fibroblastes...). (11,42)

Ces 2 molécules ont également d'autres propriétés :

- Elles sont **anti-angiogénique**. En inhibant la transduction du signal des récepteurs aux facteurs de croissance, elles confèrent un effet protecteur chez les patients à risque de cancers. (45)
- Elles ont un bénéfice sur la néphropathie chronique d'allogreffe sur le long terme. Ainsi afin de **préserver la fonction rénale** de certains patients, l'introduction des inhibiteurs de mTOR va permettre de diminuer la dose d'anticalcineurines voire de les substituer à distance de la greffe en traitement d'entretien. (11,42)

En pratique, l'everolimus est privilégié au sirolimus en raison d'un meilleur profil d'effets indésirables. (42,45)

Il existe des indications différentes selon la spécialité :

- Le **Rapamune® (sirolimus)** est indiqué chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe. Il est recommandé d'initier ce traitement en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Il peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (59)

- Le **Certican® (everolimus)**:
 - Il est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Il doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.
 - Il est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation hépatique. Il doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes. (60)

1.3.1.4. Glucocorticoïdes

Les Glucocorticoïdes font partis de la famille des anti-inflammatoires stéroïdiens. Dans le cadre d'une transplantation, ils sont utilisés pour en association pour leurs effets immunosuppresseurs. Leur mécanisme d'action s'explique par un passage de la membrane plasmique par diffusion passive, puis la liaison à son récepteur cytosolique et enfin la migration du complexe ligand/récepteur vers le noyau.

Les glucocorticoïdes vont alors réguler l'expression des gènes par 3 mécanismes:

- Une **action transcriptionnelle directe** : Le complexe peut se fixer à 2 séquences d'ADN appelées:
 - **GRE** (Glucocorticoid Response Element) induisant une augmentation de la transcription. Cela se manifeste par une augmentation de la **production de protéines anti-inflammatoires** telles que la lipocortine-1, l'interleukine-10 ou IκB.
 - **nGRE** induisant une **inhibition de la transcription des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires** telles que l'interleukine-1 ou le TNF-α. (42,61)
- Une **action transcriptionnelle indirecte** : Le complexe se lie à des facteurs de transcription tels que NF-kappa B, NF-IL6, AP-1 et STATS, ainsi ils ne peuvent plus se fixer au niveau nucléaire sur leurs gènes cibles. Cela induit par exemple **une diminution de la transcription de gènes codant pour certaines cytokines** (interleukines, GM-CSF, TNFα). (42,61)
- Une **action sur la structure chromosomique** : Les glucocorticoïdes induisent une modification de la structure de la chromatine par un enroulement de l'ADN plus serré. Cela limite ainsi l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et **inhibe l'expression des gènes concernés.**

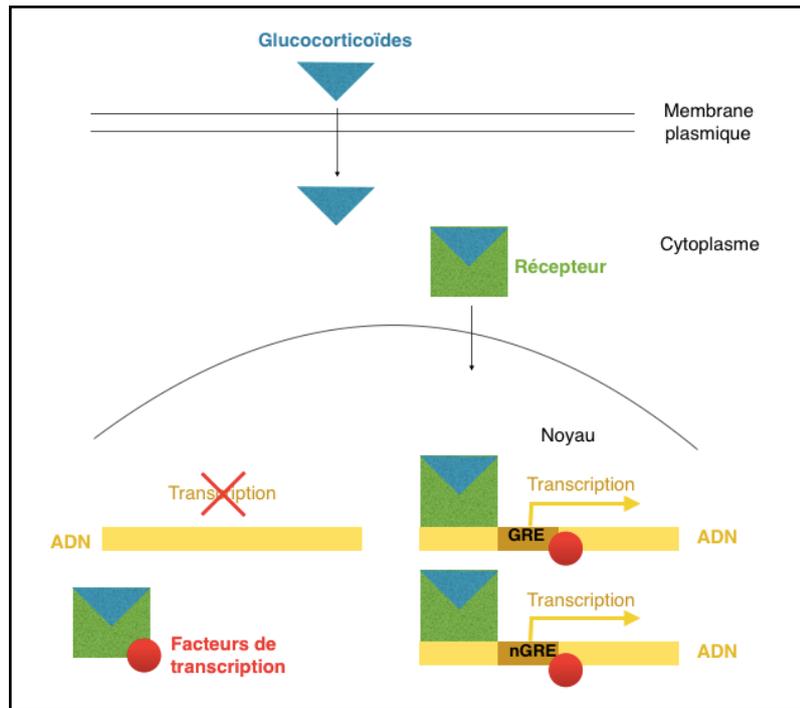


Figure 12 : Régulation de l'expression des gènes par les corticoïdes : action transcriptionnelle directe et indirecte

Ce mécanisme d'action a pour conséquences de contrôler l'expression de nombreux gènes notamment des cytokines et d'inhiber la production d'interleukine-2. Cela va provoquer une **diminution de prolifération clonale, la différenciation et l'activation des lymphocytes T.**

Ils vont aussi être responsables d'une **diminution de la présentation antigénique et de l'expression des molécules du CMH de classe II**, expliquant leur action immunosuppressive. (11,23,45)

Différentes spécialités sont retrouvées en ville, notamment la **prednisone (Cortancyl®)**, la **prednisolone (Solupred®, Hydrocortancyl®)** qui sont les plus utilisées après une transplantation rénale ou hépatique.

Les glucocorticoïdes sont indiqués en prophylaxie ou traitement du rejet de greffe (28,30)

1.3.2. Effets indésirables

Les immunosuppresseurs inhibent toutes les réponses immunitaires et ne se limitent pas uniquement à celles dirigées contre le greffon. Ils sont **non spécifiques**, par conséquent, ils sont responsables de nombreux effets indésirables. Il est donc indispensable de les connaître, de les prévenir et de les traiter afin qu'ils ne soient pas responsables d'une mauvaise adhésion au traitement. (45)

En effet l'**altération de la qualité de vie** induite par certains effets indésirables peut induire un défaut d'observance du patient et conduire au rejet de l'organe transplanté.

Concernant les effets indésirables généraux observés sous immunosuppresseurs, on retrouve :

- **une augmentation du risque infectieux.** Les patients transplantés, immunodéprimés, sont plus sensibles aux infections (virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques). La symptomatologie infectieuse est plus marquée et grave chez ces patients. La primo-infection ou la réactivation du **cytomagalovirus (CMV)** ou les pneumonies à **Pneumocystis jirovecci** font parties des infections opportunistes les plus fréquemment retrouvées chez les patients transplantés. (11,42,45)
- **une augmentation du risque de cancers**, qui est multiplié par trois par rapport à la population générale. L'incidence des cancers augmente avec le délai post-greffe et donc la durée de l'immunosuppression. Il s'agit majoritairement de cancers **cutanés** (retrouvés chez environ 50% des patients à long terme) (45), qui ont tendance à être plus agressifs chez les patients immunodéprimés. Des **syndrome lympho-prolifératifs** ainsi que des **lymphomes** sont également retrouvés, ils représentent 21% des cancers rapportés chez les patients transplantés (42). Des mesures de protection solaires doivent donc être mises en place le plus précocement possibles afin de limiter l'exposition aux UV.

Ces effets indésirables constituent des complications sévères de la transplantation et sont responsables d'une **augmentation significative de la morbidité et de la mortalité** par rapport à la population générale.

En parallèle des effets indésirables liés à l'immunosuppression, d'autres **effets indésirables plus spécifiques** d'une molécule ou d'une classe de molécule sont retrouvés.

C'est notamment le cas de ceux retrouvés dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 : Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs

DCI / Spécialités	Effets indésirables
<p><u>Anti-calcineurines :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus (Prograf[®], Modigraf[®] Adoport[®], Envarsus[®] Advagraf[®] Conferoport[®]) • Cicloporine (Néoral[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Néphrotoxicité</u> : due à une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Cela entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire, une augmentation de la créatinine sérique, une hypertension (rénale et systémique) et une hyperkaliémie. <p><u>C'est une toxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dose dépendante. • réversible par réduction des doses • lors d'un traitement au long court, la formation d'une fibrose est possible entraînant une insuffisance rénale chronique irréversible. (26,42,45,51) <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle: il s'agit de l'un des effet les plus fréquent, retrouvé chez 70 à 90 % des transplantés. Différents changements tels que l'activation du système rénine-angiotensine, l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, l'inhibition de la production de monoxyde d'azote et donc de la vasodilatation médiée par ce dernier et l'augmentation de la production de radicaux libres conduisent à une vasoconstriction systémique et rénale à l'origine de l'hypertension. (42,45) <ul style="list-style-type: none"> - <u>Désordres électrolytiques :</u> Hyperkaliémie, acidose par défaut de réabsorption des ions sodium et de la sécrétion des ions potassium par les cellules des tubes collecteurs. (42,49) <ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles neurologiques (45,49):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Neurotoxicité : Tremblements des extrémités, effet fréquent surtout en début de traitement par tacrolimus (plus d'1 patient sur 10) et peuvent être un signe de surdosage. • Céphalées • Insomnies

	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperglycémie (essentiellement le tacrolimus): inhibe la sécrétion d'insuline par blocage de la transcription des ARN messagers dans les cellules du pancréas.
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles digestifs</u> : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, inconfort abdominal (11) La toxicité digestive peut être majorée par une association avec le mycophénolate.
	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité : dose dépendante avec augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie (51)
	<ul style="list-style-type: none"> - Hirsutisme : effet caractéristique de la ciclosporine à l'origine de problèmes d'observance causés par un défaut esthétique - Hyperplasie gingivale importante: effet retrouvé avec la ciclosporine du fait de son activité collagénolytique au niveau des gencives (42)
<p><u>Inhibiteur mTOR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus (Certican[®]) • Sirolimus (Rapamune[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles hématologiques</u> : Thrombopénie, anémie, leucopénie
	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle: il s'agit de l'un des effet les plus fréquent, retrouvé chez 70 à 90 % des transplantés (42,45)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles métaboliques</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidémies • Sirolimus: Il peut provoquer une hyperglycémie par augmentation de la résistance à l'insuline et apparition d'une insuffisance pancréatique. (45)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles musculo-squelettiques</u>: arthralgies, arthrites (11)
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Troubles cutané-muqueux</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Rash cutané, acné • Retard de cicatrisation : les inhibiteurs de mTOR ont des propriétés anti-fibrosantes (42) • Aphtes : ils sont fréquents et peuvent compliquer la prise alimentaire (11,42)

<p><u>Antimétabolite :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine (Imurel[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Affections hématologiques (29):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie, thrombopénie, anémie • Myélosuppression : Des cas d'aplasie médullaire a été observés lors de déficits en thiopurine méthyltransférase TMTP ou lors d'association avec un traitement par allopurinol. • Effet dose dépendant • Réversibles à l'arrêt du traitement - <u>Troubles digestifs</u> : diarrhées, nausées (lors des premières administrations majoritairement), douleurs abdominales (si elles sont sévères associés ou non à des vomissements et perdurent plusieurs jours, consulter l'équipe de transplantation, elles peuvent être le signe d'une pancréatite) (11,42) - <u>Manifestations d'hypersensibilité:</u> fièvre s'associant à des vertiges, des arthralgies, des myalgies, des éruptions cutanées, et des pancréatites (11,29)
<p><u>Antimétabolites:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) • Mycophénolate sodique (Myfortic[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Affections hématologiques:</u> leucopénie et/ou une thrombopénie (29) - <u>Troubles digestifs (42):</u> diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales <ul style="list-style-type: none"> • 20 à 50% des receveurs d'organes solides • Dose dépendants et disparaissent souvent à long terme • Des diminutions de doses ou des changements de molécules sont parfois nécessaires suite à une altération de la qualité de vie causée par des diarrhées trop importantes. (45) • Plus rarement, une hémorragie digestive, des péritonites, des ulcères gastro-duodénaux ont été décrits. • Peuvent être causés par un effet toxique direct, anti-prolifératif ou en rapport avec une infection du tube digestif. (29) - <u>Aphtes</u> : ils sont fréquents avec le MMF et peuvent compliquer la prise alimentaire (11,29,45)

Glucocorticoïdes	- <u>Troubles sur le métabolisme des (11,42,45):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lipides</u> : inhibition de la lipogénèse, stimulation de la lipolyse hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, modification de la répartition des graisses (à l'origine d'une obésité) • <u>Glucides</u> : risque de diabète cortico-induit par augmentation de la néoglucogénèse hépatique par stimulation de la lipolyse et du catabolisme protéique, hyperglycémie, hyper-insulinisme • <u>Protéines</u> : baisse de la synthèse et augmentation du catabolisme protéique au niveau des muscles, induisant une fonte musculaire
	- <u>Effets généraux</u> : retard de croissance, obésité
	- <u>Effets cardiovasculaires</u> : Hypertension artérielle, rétention hydrosodée
	- <u>Effets gastro-intestinaux</u> : ulcères gastro-duodénaux, gastrite, pancréatite aiguë
	- <u>Effets osseux</u> : Ils entraînent une baisse de la calcémie par augmentation de l'élimination rénale du calcium et une baisse de son absorption intestinale. Cela entraîne une augmentation de parathormone (PTH), responsable d'une augmentation de l'activité ostéoclasique. Le risque d'ostéoporose se retrouve par conséquent augmenté (11,42)
	- <u>Effets oculaires</u> : cataracte, glaucome
	- <u>Effets endocriniens</u> : insuffisance surrénalienne
- <u>Effets dermatologiques</u> : retard de cicatrisation, alopecie, fragilité de la peau	

1.3.3. Interactions / index thérapeutique étroit

Tableau 4 : Interactions des immunosuppresseurs

Spécialité / DCI	Interactions
<p><u>Anti-calcineurines:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus (Prograf[®], Modigraf[®], Adoport[®], Envarsus[®], Advagraf[®], Conferoport[®]) • Cicloporine (Néoral[®], Sandimmun[®]) 	<p><u>Concernant les interactions pharmacocinétiques</u> : (11,23,42)</p> <p>Les anti-calcineurines sont métabolisés par cytochromes (CYP), notamment le 3A4 et sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), il y a donc des interactions avec les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou P-gp</u> : Ils augmentent les concentrations sanguines en anti-calcineurine. <ul style="list-style-type: none"> • Macrolides : erythromycine ++, clarithromycine, josamycine • Antifongiques imidazolés ++ : kétoconazole • Antifongiques triazolés : itraconazole, fluconazole, voriconazole • Anti-protéases ++ : darunavir, ritonavir • Inhibiteurs calciques : diltiazem, nicardipine, verapamil • Antiarythmiques : amiodarone • Jus de pamplemousse - <u>Inducteurs du CYP3A4 et/ou P-gp</u> : Ils diminuent les concentrations sanguines en anti-calcineurine <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine, Isoniazide • Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne... • Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : efavirenz • Millepertuis <p><u>Potentialisation de la toxicité des médicaments associés (23,42):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Médicaments néphrotoxiques:</u> aminosides, l'aciclovir, l'amphotéricine B ou les AINS (ibuprofène), sulfaméthoxazole + triméthoprime, augmentent le risque de néphrotoxicité. Ils nécessitent une surveillance étroite de la fonction rénale et des concentrations résiduelles. - <u>Médicaments hyperkaliémiants</u> : diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, spironolactone, aldactone triamtèrene). Une surveillance de la kaliémie sera nécessaire

	<p><u>Interaction propre au tacrolimus :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De par sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le tacrolimus peut interagir avec d'autres médicaments ayant une forte affinité pour celles-ci (AINS, anticoagulants oraux ou certains antidiabétiques oraux (gliclazide)). (5)
	<p><u>Interaction propre à la ciclosporine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nifédipine aggrave l'hypertrophie gingivale. - L'association avec les statines augmente le risque de rhabdomyolyse, lié à une augmentation de la concentration en statines du fait de l'inhibition de l'OATP1B1 (transporteur hépatique) par la ciclosporine.
<p><u>Inhibiteur mTOR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus (Certican[®]) • Sirolimus (Rapamune[®]) 	<p>Les inhibiteurs de m-TOR sont métabolisés par cytochromes (CYP), notamment le 3A4 et sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), il y a donc des interactions avec les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou P-gp :</u> Ils augmentent les concentrations sanguines d'inhibiteur de m-TOR. <ul style="list-style-type: none"> • Macrolides : erythromycine ++, clarithromycine, josamycine • Antifongiques imidazolés ++ : kétoconazole • Antifongiques triazolés : itraconazole, fluconazole, voriconazole • Anti-protéases ++ : darunavir, ritonavir • Inhibiteurs calciques : diltiazem, nifédipine, verapamil • Antiarythmiques : amiodarone • Jus de pamplemousse - <u>Inducteurs du CYP3A4 et/ou P-gp :</u> Ils diminuent les concentrations sanguines d'inhibiteur de m-TOR <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine, Isoniazide • Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne... • Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : efavirenz • Millepertuis (11,23,42)

<p><u>Antimétabolites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) • Mycophénolate sodique (Myfortic[®]) 	<p>Les interactions avec le Cellcept[®] et le Myfortic[®] sont responsables d'une diminution des concentrations de ces anti-métabolites (42,58) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-acides, inhibiteurs de la pompe à protons, adsorbants, sevelamer, par diminution de l'absorption. Ils sont à prendre à 2h d'intervalle. - Médicaments inhibiteurs du cycle entéro-hépatique : ciclosporine, cholestyramine , certains antibiotiques comme la ciprofloxacine ou l'augmentin ; - Rifampicine, responsables de l'induction enzymatique des UGT. - Fluoroquinolones (voie systémique), Pénicillines (groupe A)
<p><u>Antimétabolite :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine (Imurel[®]) 	<p>Concernant les médicaments qui interagissent avec l'Azathioprine, on retrouve (31):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de xanthine oxydases (allopurinol, oxipurinol/thiopurinol, fébuxostat) : myélosuppression réversible mais éventuellement grave. - Ribavirine : risque majoré d'effets indésirables graves, par inhibition du métabolisme de l'azathioprine. - Dérivés de l'acide aminosalicyle (mésalazine, olsalazine, sulfasalazine) : risque majoré de myélosuppression par inhibition du métabolisme hépatique - Curarisants : L'azathioprine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants. - Antivitamines K : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. - Phénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne

Glucocorticoïdes	<p>Les associations peuvent potentialiser la toxicité induisant (42,62) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Risque hémorragique</u> <ul style="list-style-type: none"> • AINS : ibuprofène... • Acide acétylsalicylique • Anticoagulants oraux, héparines - <u>Risque cardiaque dû à l'hypokaliémie.</u> Une surveillance biologique sera nécessaire ainsi qu'un électrocardiogramme dans certains cas. <ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques hypokaliémiants • Digoxine : l'hypokaliémie favorisant les effets toxiques de celle-ci. • Laxatifs stimulants - <u>Risque de déséquilibre du diabète</u> par l'effet hyperglycémiant des corticoïdes. Il faudra renforcer la surveillance glycémique <ul style="list-style-type: none"> • Antidiabétiques oraux • Insulines
-------------------------	---

Ces interactions pourront faire l'objets de surveillances particulières, et d'une adaptation de posologie des immunosuppresseurs.

1.3.4. Gestion du traitement immunosuppresseur

1.3.4.1. Posologies et heures de prises

1.3.4.1.1. Les anti-calcineurines

Au sein de la classe des inhibiteurs de la calcineurine, on retrouve 2 molécules, le **tacrolimus** et la **ciclosporine**. Dans la stratégie thérapeutique, elles ne sont pas associées en raison de leur mécanisme d'action identique et d'une **augmentation du risque de néphrotoxicité**.

Les modalités de prises entre les 2 molécules sont similaires, cependant, à dose égale le **tacrolimus est 50 fois plus actif que la ciclosporine**. De ce fait, les doses de tacrolimus prescrites sont inférieures. (43)

1.3.4.1.1.1. Le tacrolimus

Le nombre de prise de tacrolimus par jour va dépendre de la forme prescrite. En effet on retrouve des spécialités à **libération prolongée** (LP) telles que l'**Advagraf**[®], l'**Envarsus**[®], et le **Conferoport**[®] et des spécialités à **libération immédiate** (LI) telles que le **Prograf**[®], le **Modigraf**[®] et l'**Adoport**[®].

La prise des formes à libération prolongée doit s'effectuer **1 fois par jour, le matin à jeun, 30 min avant le petit déjeuner ou 2h après**, tous les jours à la **même heure**, afin de garantir une concentration efficace constante au cours de 24h.

Concernant les formes à libération immédiate, la prise doit s'effectuer **2 fois par jour, 30 min avant le repas, à 12h d'intervalle**, afin de garantir une concentration efficace constante au cours de 24h.

Le respect des horaires et des modalités de prise par le patient est primordial. Les comprimés ou gélules doivent être avalés entiers, sans jamais les ouvrir, les écraser ou les mâcher.

La délivrance de tacrolimus nécessite une **prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois**.

De plus, **aucune substitution n'est possible** sans avis médical entre les différentes spécialités composées de tacrolimus, même pour 2 spécialités de même galéniques apparentes (LP/LI). (45)

Différents dosages de formes galéniques sont disponibles selon les spécialités :

- L'**Advagraf**[®] se présente sous forme de gélules de 4 dosages distincts de **0,5mg, 1mg, 3mg ou 5mg**.
- L'**Envarsus**[®] est retrouvé en comprimés dosés à **0,75mg, 1mg ou 4mg**.
- Le **Conferoport**[®] existe sous forme de gélules de **0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg ou 5mg**.
- Le **Prograf**[®] se présente sous forme de gélules de 3 dosages distincts de **0,5mg, 1mg ou 5mg**
- L'**Adoport**[®] est disponible sous forme de gélules de **0,5mg, 1mg, 2mg ou 5mg**
- Le **Modigraf**[®] est disponible en sachets de **0,2mg ou 1mg**

Le dosage est inscrit sur les gélules ou les comprimés. Il est **possible de les déconditionner** du blister afin de les mettre dans un pilulier (11,23,42).

Dans le cadre de la prévention du rejet du greffon, en théorie la posologie d'initiation de traitement est de 0,20-0,30 mg/kg/jour dans le cadre d'une transplantation rénale et 0,10-0,20 mg/kg/jour dans le cadre d'une transplantation hépatique. Le traitement est généralement **débuté quelques heures après la greffe** (54).

Cependant, l'ajustement des doses de tacrolimus se base sur **le suivi du dosage sanguin résiduel** l'évaluation des **signes cliniques** et la **tolérance**. Elle dépend également de la stratégie thérapeutique choisi et peut aussi être augmenté dans le cadre du traitement du rejet. Chaque posologie de tacrolimus est donc **spécifique à un patient donné**.

1.3.4.1.1.2. La ciclosporine

La prise de ciclosporine s'effectue **2 fois par jour, 30 min avant le repas, à 12h d'intervalle** afin d'avoir une quantité constante de médicament dans l'organisme et une immunosuppression efficace sur 24h. Il faut adopter une routine et la respecter tous les jours.

A l'officine, la ciclosporine (**Néoral**[®]) est retrouvée sous forme de :

- Capsule de **10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg**. Elles doivent être avalées entières, jamais écrasées ni mâchées. Il est possible de les déconditionner du blister afin de les mettre dans un pilulier.
- Solution buvable de **100 mg/ml**. Elle doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 2 mois après ouverture. La dose est à prélever avec la seringue fournie, puis à déposer dans 1/2 verre d'eau et à agiter avec une cuillère en métal. (11,23,45)

La délivrance de ciclosporine nécessite une **prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois**.

Dans l'indication de la prévention du rejet de greffe, la ciclosporine doit être théoriquement **débutée 4h à 12h avant la transplantation**, à des doses initiales de 6 à 15 mg/kg/jour pendant 2 semaines, puis suivre une décroissance progressive, vers des doses d'entretien comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour avant de les adapter aux concentrations à C2. (42,63)

Tout comme le tacrolimus, les doses vont varier d'un patient à un autres selon le **dosage des concentrations à T2** (2h après la prise de ciclosporine, plus rarement les résiduelles), la **tolérance** (surveillance de la créatinine et de la pression artérielle notamment suite à une augmentation possible dose dépendante) (23), **l'évaluation clinique** et la place dans la stratégie thérapeutique.

1.3.4.1.2. Les inhibiteurs de mTOR

Au sein de cette classe thérapeutique on retrouve 2 types de molécules : le **sirolimus** et l'**évérolimus**. Malgré leur mécanisme d'action similaire, les modalités de prises diffèrent.

1.3.4.1.2.1. Le sirolimus

La prise de sirolimus doit s'effectuer **une fois par jour, tous les jours à la même heure**, afin de garantir une concentration efficace constante au cours de 24h. Lorsque le traitement comprend de la **ciclosporine et du sirolimus**, il est très important de respecter un **intervalle de 4h minimum** entre les 2, afin de minimiser les fluctuations. Il est important que le patient adopte une routine et la respecter tous les jours. Le sirolimus doit être pris toujours à la même heure, avec le même intervalle de temps avec la ciclosporine et toujours pendant le repas ou toujours en dehors des repas.

Le sirolimus (**Rapamune[®]**) est disponible sous forme de comprimés de **0,5 mg, 1mg, 2mg** qui doivent être avalés entiers, jamais écrasés ni mâchés.

Le sirolimus existe également sous forme de solution buvable à **1mg/ml**. L'administration devra se faire en prélevant la dose avec la seringue fournie, puis en la déposant dans 1/4 verre d'eau. Il faudra ensuite mélanger 1min, boire, remplir à nouveau le verre à 1/2 et boire la solution de rinçage. La seringue pré-remplie peut se conserver 24h à température ambiante. Le flacon de solution se conserve au réfrigérateur 30j après ouverture à l'abri de la lumière. (11,23,42)(59)

La délivrance nécessite une **prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois**.

L'initiation du traitement par sirolimus débute par une dose de charge unique de 6 mg administrée **le plus rapidement possible après la transplantation**, suivi de doses de 2mg en 1 prise par jour. Des ajustements de posologies seront ensuite mis en place afin d'avoir une concentration résiduelle théorique comprise entre 4 et 12 ng/mL. (59) (23)

De plus des ajustements de posologies pourront être effectués selon la **fonction hépatique**.

1.3.4.1.2.2. L'évérolimus

L'évérolimus (**Certican[®]**) est à prendre **2 fois par jour, à 12h d'intervalle**, afin d'avoir une quantité constante de médicament dans l'organisme et une immuno-suppression efficace sur 24h.

Il devra être pris toujours lors des repas ou toujours en dehors des repas et toujours à égale distance de la ciclosporine ou du tacrolimus.

Il est disponible sous forme de comprimés de **0,1mg, 0,25mg, 0,5mg, 0,75mg, 1mg** qui doivent être avalés entiers, jamais écrasés ni mâchés.

L'administration peut se faire **indépendamment de la prise alimentaire** cependant si la prise du médicament est concomitante avec le repas, il faudra que ce soit le cas quotidiennement.

Il est très important que le patient adopte une routine et la respecte tous les jours.

La délivrance nécessite une **prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois**.

Tout comme le sirolimus, l'évérolimus est recommandé en association avec la ciclosporine (ou le tacrolimus) et les corticoïdes.

Chez les transplantés rénaux, la dose de 0,75mg 2 fois par jour est à initier **le plus tôt possible après la transplantation**. Des ajustements de posologies pourront être effectués à 4-5 jours d'intervalles en raison de la longue demi-vie de l'évérolimus, selon les **concentrations résiduelles**, la **tolérance**, et l'**évaluation clinique**.

Concernant les transplantés hépatiques, la posologie est de 1 mg 2 fois par jour, et devra être débutée 4 semaines après la transplantation (23,42,60).

1.3.4.1.3. Les anti-métabolites

1.3.4.1.3.1. L'azathioprine

La posologie d'azathioprine (**Imurel[®]**) est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/j) **en 1 à 3 prises par jour**. Il est conseillé de prendre ce médicament, **au cours des repas** afin d'améliorer la tolérance digestive et toujours à la même heure afin de garantir une concentration efficace constante au cours de 24h. Il faut adopter une routine et la respecter tous les jours.

La posologie pourra être adaptée selon la **réponse clinique** et la **tolérance hématologique**.

On retrouve des comprimés de **50mg** sécables et de **25mg** (23,31).

1.3.4.1.3.2. Le mycophénolate sodique et le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate sodique (**Myfortic**[®]) et le mycophénolate mofétil (**Cellcept**[®]) sont indiqués aux doses respectives de **720 mg deux fois par jour** et de **1g deux fois par jour** (la posologie à 1,5g deux fois par jour est possible après une greffe hépatique), à **12h d'intervalle** afin d'avoir une quantité constante de médicament dans l'organisme et une immuno-suppression efficace. Ils sont à **débuter juste après la greffe**. Il est important de les prendre tous les jours aux mêmes heures et **pendant un repas** afin prévenir la survenue de troubles gastro-intestinaux.

Les posologies pourront faire être diminuées à distance de la greffe.

La délivrance nécessite une **prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an**.

De plus, ces 2 molécules sont **tératogènes**. Il faut donc s'assurer qu'au moins une contraception efficace soit mise en place chez les femmes en âge de procréer. Un formulaire d'accord de soin doit être présenté pour effectuer la délivrance du traitement. (cf transplantation et grossesse)

Concernant les différentes formes galéniques :

- Le mycophénolate mofétil (**Cellcept**[®]) existe en gélule de **250 mg**, en comprimé pelliculés de **500mg** ou en poudre pour suspension buvable de **200 mg/ml**. Cette dernière fait l'objet de quelques précautions d'emploi. Elle devra être utilisée dans les 60 jours **après reconstitution par la pharmacie d'officine**. Le patient devra l'agiter avant chaque prise 5 secondes et prélever la dose avec la seringue fournie. La dose doit être déposée directement dans la bouche, il ne faut pas la diluer dans un verre avec un autre liquide.
- Le mycophénolate sodique (**Myfortic**[®]) existe sous forme de comprimés gastrorésistants non sécables à **180mg ou 360mg**. Il doit **rester dans son conditionnement opaque** jusqu'à la prise (pas de déconditionnement dans le pilulier). (42,45,57,58)

La forme gastrorésistante du **Myfortic**[®] permettait une **meilleure tolérance digestive** que le **Cellcept**[®] en raison d'une libération du principe actif dans le duodénum.

De plus les différences de dosages entre les 2 s'explique par des masses moléculaires différentes qui expliqueraient une **équivalence entre 1g de Cellcept**[®] **et 720mg de Myfortic**[®]. Pour les 2 spécialités les gélules ou comprimés doivent être avalés entiers, sans jamais les ouvrir, les écraser ou les mâcher, afin de ne pas modifier l'absorption ou majorer les effets indésirables digestifs et éviter l'inhalation ou contact direct de la poudre contenue dans les gélules/comprimés avec la peau et muqueuse du fait du risque tératogène.(42)

1.3.4.1.4. Les glucocorticoïdes

Il en existe plusieurs. Au CHU de Toulouse, la prednisone (**Cortancyl[®]**) est utilisée. La prise s'effectue le **matin au cours du petit déjeuner**. Le traitement est généralement instauré à forte dose puis suivi d'une décroissance par palier jusqu'à une posologie d'entretien à faible dose en raison des nombreux effets indésirables. (23)

On retrouve 3 dosages différents sous forme de comprimés sécables à **1mg, 5mg, 20mg**

Il est **possible de les déconditionner** du blister afin de les mettre dans un pilulier. (23,62)

1.3.4.2. Suivi thérapeutique pharmacologique : Les résiduelles

Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé pour les immunosuppresseurs ayant un **index thérapeutique étroit** comme les **anti-calcineurines** et les **inhibiteurs de mTOR**. Il est très important, notamment durant les premiers mois de traitement, afin de déterminer le dosage adapté au patient. En effet, ces médicaments présentent de grandes **variabilités intra et interindividuelles**, de plus ils sont **substrats du CYP3A4 et de la P-gp**, ce qui induit de nombreuses interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces derniers. De nombreux facteurs influencent donc la concentration en immunosuppresseurs et sont à prendre en compte. (12)

Dans le but de pouvoir ajuster les doses quotidiennes, une surveillance des concentrations sera effectuée d'abord de façon **hebdomadaire** puis **mensuelle**, puis **trimestrielle**. Ces concentrations sont un **reflet de l'exposition au médicament**.

Les modalités de dosages diffèrent selon les molécules :

- Pour le **tacrolimus** le dosage sanguin doit s'effectuer **juste avant la prise de l'Advagraf** le matin. Il est important que le patient sache qu'il doit attendre le prélèvement avant de prendre sa dose. L'objectif va être de déterminer une **concentration résiduelle C0**.
- Pour la **ciclosporine** il est également possible de mesurer une **concentration résiduelle C0** ou alors de mesurer une **concentration 2h après la prise** du médicament, **C2**. (42,45)
- Pour le **sirolimus**, la **concentration résiduelle C0** peut être mesurée. Cependant les objectifs de résiduelles devront tenir compte des interactions entre la ciclosporine et le sirolimus en cas d'association. L'**évérolimus** fera aussi l'objet de dosage de **C0**.

Il est également possible de mesurer l'**aire sous la courbe des concentrations** (AUC) entre 2 prises de traitement. Il s'agit d'un bon reflet de l'exposition au médicament, cependant cette mesure

nécessite de nombreux prélèvements sanguins qui constituent une limite à son utilisation. Afin de simplifier cela, grâce à des techniques d'estimation, 3 dosages peuvent être effectués en vue d'obtenir une AUC estimée sur 12 ou 24h.

Le **tacrolimus** présente une **bonne corrélation entre la concertation résiduelle C0 et l'AUC** contrairement à la ciclosporine qui est un peu moins bonne. (49) Néanmoins, pour la **ciclosporine**, la mesure de **C2 dispose d'une meilleure corrélation** si le dosage est effectué dans un intervalle de **10 min autour des 2h post-prise**. Toutefois, de réalisation peu pratique, la mesure du C2 est aujourd'hui abandonnée au profit de la mesure de C0. (42)

L'objectif va être de trouver le **meilleur rapport bénéfique / risque**. En effet, un taux sanguin trop élevé expose le patient à un risque d'apparition d'**effets indésirables** et de toxicité mais un taux sanguin trop bas augmente le **risque de rejet** de l'organe transplanté.(49)

Une fois le dosage effectué, les équipes de transplantations pourront indiquer au patient les adaptations de posologie à réaliser. Il sera donc important à l'officine, de **demandeur au patient son dosage actuel** afin d'adapter la délivrance.

Les **objectifs** de concentration en immunosuppresseurs **dépendent de la molécule, des associations entre immunosuppresseurs, de l'organe greffé, de l'état d'immunisation du patient, du délai post-greffe et de l'évaluation clinique du patient**. (45,63)

La fréquence des dosages d'immunosuppresseurs s'espacera à distance de la greffe et en fonction de l'état clinique du patient.

Le suivi biologique peut **révéler des défauts d'observance** souvent non avoué par les patients. En effet, un non-respect des mesures thérapeutiques expose à des fluctuations de concentrations en immunosuppresseurs et à un risque de rejet augmenté. La non-observance augmente de trois à cinq fois le risque de perte tardive de greffon. L'éducation thérapeutique à l'hôpital et en pharmacie d'officine constitue donc un élément essentiel dans la survie du greffon. (12)

1.3.4.3. Gestion des oublis et des vomissements

Lors d'un oubli et/ou de vomissements, il sera de conseillé au patient de le **noter sur un carnet de suivi** et d'appeler le centre de transplantation afin de les avertir.

En cas d'oubli, il conviendra de rappeler au patient que **l'efficacité de son traitement est basée sur la bonne observance**. Les conduites à tenir diffèrent selon les centres de transplantation, au sein du CHU de Toulouse, les conseils donnés aux patients transplantés sont les suivants.

Pour les immunosuppresseurs dont la posologie est de 2 prises par jour :

- Si l'oubli est **inférieur à 6h** par rapport à l'heure de prise habituelle, le patient devra **prendre la dose oubliée**.
- Si l'oubli est **supérieur à 6h** par rapport à l'heure de prise habituelle, le patient ne devra pas prendre la dose oubliée. Il faudra **attendre la prise suivante à l'heure habituelle** avec la dose habituelle.

Pour les immunosuppresseurs dont la posologie est de 1 prise par jour :

- Si l'oubli est **inférieur à 12h** par rapport à l'heure de prise habituelle, le patient devra **prendre la dose oubliée**.
- Si l'oubli est **supérieur à 12h** par rapport à l'heure de prise habituelle, le patient ne devra pas prendre la dose oubliée. Il faudra **attendre la prise suivante à l'heure habituelle** avec la dose habituelle.

En cas de vomissements :

- **Moins de 30 min** après la prise de l'immunosuppresseur, le patient devra **reprendre le médicament**.
- **Plus de 30 min** après la prise de l'immunosuppresseur, le patient ne devra **pas reprendre le médicament** et continuer le traitement normalement.

En aucun cas le patient ne devra doubler la dose pour rattraper une prise précédente.

1.4. Mesures associées aux immunosuppresseurs

Le **risque infectieux** constitue une caractéristique commune retrouvée chez tous les patients transplantés du fait de leurs traitements immunosuppresseurs.

Les complications infectieuses représentent **la première cause d'hospitalisation** chez les transplantés rénaux et sont responsables de 15% à 30% des décès (64). Chez les transplantés hépatiques, les infections sont la **première cause de complication**, avec une incidence de 80% au cours de la première année post greffe (65). Les prévenir est donc un enjeu majeur.

Dans le cadre de la prophylaxie anti-infectieuse, on retrouve 2 composantes :

- La prophylaxie médicamenteuse
- Les règles hygiéno-diététiques

1.4.1. Prophylaxie anti-infectieuse

1.4.1.1. Prévention antivirale

L'infection virale la plus courante retrouvée chez les patients transplantés est la primo-infection ou la réactivation du **cytomégalovirus (CMV)**.

Une étude effectuée chez 500 transplantés rénaux, a comparé le taux de survie des greffons à 3 mois, chez les patients séronégatifs pour le CMV ayant reçu un greffon d'un patient séropositif au CMV. Ces patients n'avaient reçu aucun traitement préventif pour le CMV et ont contracté ou non une infection au CMV. Les résultats ont montré une **diminution significative de la survie rénale à 71% contre 86% en l'absence d'infection à CMV**. ($p = 0,001$). Ces résultats en concordance avec d'autres méta-analyses montrent qu'il y a un réel bénéfice à mettre en place une prophylaxie anti-CMV chez ces patients afin d'**augmenter les chances de survie du greffon** et diminuer la mortalité post-transplantation des patients. De plus, elle permet de diminuer l'incidence des primo-infections. (66,67)

Une **PCR** (amplification génique par polymérisation en chaîne) quantitative en temps réel est effectué chez le donneur et le receveur afin de connaître leurs **statuts CMV**. Il s'agit de la technique de dépistage utilisée aujourd'hui en routine. En effet, c'est une méthode simple, sensible, précise, rapide et automatisée qui permet de **détecter la charge virale** et de connaître donc rapidement le facteur prédictif de la maladie. (42,66)

Selon les statuts sérologiques du donneur et du receveur, un niveau de risque est déterminé et une stratégie thérapeutique différente est adoptée.

Si le **donneur est positif** et le **receveur est négatif** pour le CMV, le receveur est considéré à **haut risque de primo-infection**. Dans ce cas, le patient transplanté reçoit une **prophylaxie** par un antiviral dès le post-greffe immédiat et généralement durant les 3 premiers mois après la greffe. Cela permet de couvrir la période où l'immunodépression est la plus intense. Le **valganciclovir (Rovalcyte®)** à la posologie de **450mg deux fois par jour** (pour le normo-rénal, la posologie s'adaptant à la fonction rénale), est donné. Il s'agit d'un inhibiteur de l'ADN-polymérase virale. (11,42)

Les **receveurs CMV positifs** avant la greffe sont aussi être considérés à haut risque, notamment s'ils ont reçu un traitement par sérum anti-lymphocytaire à l'induction ou pour un rejet aigue. (67) Ils reçoivent également un **traitement prophylactique**.

Une méta-analyse retrouve une baisse significative de la mortalité toutes causes confondues chez les transplantés ayant reçu cette prophylaxie. (42,66)

Si le **donneur et le receveur sont séronégatifs** pour le CMV, les patients sont à moindre risque d'infection. Une **surveillance biologique** sera régulièrement effectuée. Lors de l'apparition d'une virémie à CMV, un traitement antiviral sera instauré. L'inconvénient de ce traitement préemptif est de ne pas prévenir les effets indirects du CMV causés par sa réplication à bas bruit. La mise en place d'une prophylaxie systématique chez tous les patients est controversée. (42,66)

Contrairement au patient immunocompétent, les infections à CMV chez le patient immunodéprimé sont souvent **symptomatiques**. On retrouve des **complications directes** telles qu'une fièvre, une altération de l'état général, une leucopénie, une thrombopénie. L'infection peut également conduire à des atteintes organiques telles que les poumons, foie, reins, tractus digestif, système nerveux central... (12,67)

Les infections à CMV peuvent également être responsables de **complications indirectes** telles qu'un risque accru de développer un diabète post transplantation et une insulino-résistance ou encore augmenter le risque de survenue d'infections bactériennes ou fongiques notamment chez les transplantés hépatiques. (66)

Tous ces effets concordent vers une **augmentation du risque**, de **rejet aigue**, de **lésions du greffon** (néphropathie, bronchiolite oblitérante, vasculopathie coronaire) et **des complications infectieuses**. (42). Les mesures de prévention anti-CMV sont donc essentielles afin de limiter ces complications.

L'apparition d'autres infections virales moins fréquentes est également surveillée telles que le virus BK, les hépatites virales et l'EBV.(12)

1.4.1.2. Prévention bactérienne

Outre la prévention des complications virales telle que l'infection à CMV, les transplantés sont également sujets à des **infections bactériennes** du fait de leur immunosuppression. La plus fréquente est la **pneumocytose à Pneumocystis jirovecii** (ou P.carinii), qui est un champignon qui se localise au sein des alvéoles pulmonaires.

Elle se manifeste par toux sèche, une fébricule et une dyspnée d'aggravation croissante et peut rapidement se compliquer en détresse respiratoire en cas d'absence de prise en charge.(67)

Certains patients sont plus à **risque de complications**, c'est notamment le cas lors **d'antécédents de pneumocytose ou d'infection à CMV**, de **lymphopénie**, de **leucopénie** ou de **neutropénie prolongée**, ainsi que pour les patients ayant des niveaux d'**immunosuppressions élevés**. Les 6 premiers mois post-greffe sont donc les plus à risque.(42)

C'est une complication grave qui représente 33 % des **décès** dans les six mois suivant l'infection, ainsi que la **perte du greffon**. (67)

En vue de prévenir cette infection, les patients reçoivent systématiquement une association de deux antibiotiques, le sulfaméthoxazole (sulfamide) et le triméthoprime (diamino pyrimidine), retrouvé au sein d'une même spécialité le **Bactrim® (cotrimoxazole)**. Il possède une activité bactéricide afin de bloquer en synergie les étapes séquentielles de la synthèse des folates (11)

Il est administré au CHU de Toulouse, à raison de **3 comprimés par semaine** (lundi, mercredi, vendredi), à la dose de **800 mg / 160 mg**.

En cas d'intolérance, une prescription de **Pentacarinat® (diiséthionate de pentamidine) 300mg** peut également être effectué à la posologie de **1 aérosol par mois**.

Ce traitement prophylactique a ainsi permis de réduire de 85% l'incidence des pneumocystoses chez les transplantés (42).

1.4.2. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la deuxième composante de la **prophylaxie anti-infectieuse**.

Les patients transplantés doivent respecter des règles d'hygiène, notamment durant les 3 premiers mois suivant la greffe, afin de limiter le risque de contamination. Il est important de leur conseiller de **porter un masque dans les zones de forte affluence** (supermarché, centre commercial...) ainsi que lors de contact avec des **personnes souffrants d'infections contagieuses** (pharmacie,

entourage malade...). Il faudra également qu'ils veillent à avoir une bonne **hygiène des mains**, avec un lavage à l'eau savonneuse régulier et l'utilisation de solution hydroalcoolique en cas d'absence de point d'eau (68).

D'autres vecteurs peuvent être à l'origine d'infections. C'est notamment le cas des animaux de compagnie tels que les chats qui peuvent exposer le patient à la **toxoplasmose**. De ce fait, il faudra conseiller au patient une hygiène plus rigoureuse et un **lavage des mains régulier notamment après avoir touché l'animal**. Il est également recommandé, dans la mesure du possible, de **faire nettoyer la litière par une tierce personne**.

Un autre risque retrouvé est celui de l'infection par le **tétanos**, notamment par la manipulation de la terre lors du jardinage, qui expose à des micro-organismes. Il est donc nécessaire de **porter des gants** qui permettront d'éviter les coupures et autres plaies diverses. Le patient devra avoir sa **vaccination antitétanique** à jour.

En cas de coupure, le pharmacien conseillera au patient de nettoyer avec de l'eau et du savon, de désinfecter et d'apporter une attention particulière à la **surveillance de l'évolution de la plaie**. Le temps de cicatrisation peut être allongé par les immunosuppresseurs.

Associée au risque infectieux, une autre complication est à prévenir chez les patients immunodéprimés, il s'agit du **risque cancéreux**.

Par conséquent, il est important de rappeler aux patients de **limiter les expositions au soleil et de se protéger** (cf partie transplanté et protection solaire), en raison du risque accru de développer des cancers cutanés.

Le tabac a également des effets néfastes sur l'ensemble de la population mais plus particulièrement chez les patients immunodéprimés. Sa consommation est à proscrire en raison d'une majoration du risque de néoplasie. Il est nécessaire de conseiller au patient un **sevrage tabagique**. (cf partie transplanté et tabac)

Concernant le **régime alimentaire** à suivre après la greffe, il est similaire à celui d'une femme enceinte.

Durant les **6 premiers mois post greffe**, le patient ne devra **pas consommer de produits laitiers au lait cru** (fromage frais, à pâte molle, non pasteurisé) mais il pourra consommer les produits à base de lait pasteurisé (fromage à pâte dure).

Les **viandes saignantes ou crues** tel que les tartares, carpaccios... sont à **proscrire**. Les viandes devront être cuites à cœur par cuisson thermique.

Il en est de même pour la **charcuterie**.

Ce sera également le cas pour les **fruits de mer** (huitres, moules...) et les **poissons crus** (sushi). De plus, tous les **plats à base d'œufs cru** seront à éviter : par exemple la mayonnaise ou la mousse au chocolat faites maison.

Concernant les fruits, le **pamplemousse est contre-indiqué à vie** en raison de son effet d'inhibiteur enzymatique.

Les autres **fruits et légumes** devront systématiquement être **lavés et pelés** dans la mesure du possible.

En raison de leurs nombreux effets indésirables, les **corticoïdes** nécessitent également un **régime particulier**. Il convient d'avoir une alimentation **pauvre en sucres d'absorption rapide** en raison de leurs effets hyperglycémiant.

L'augmentation de la pression artérielle et la tendance à la rétention hydrique sous corticothérapie suggèrent une **diminution des apports sodés** (charcuteries, fromages, re-saler les plats, l'eau des pâtes...) notamment chez les patients ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Un **régime hyperprotidique** peut aussi être conseillé en raison de l'important catabolisme protéique induit par les corticoïdes.

En complément, un **apport en calcium et en vitamine D** peut être mis en place en vue de prévenir le risque d'ostéoporose (23,69).

Dans les cas où les patients présentent des difficultés dans leurs prises alimentaires, une consultation avec une **diététicienne** pourra leur être conseillée.

En complément des recommandations diététiques précédemment annoncées, une **hydratation** suffisante devra être apportée au cours de la journée. On conseille de boire minimum 1,5L l'eau par jour, cette quantité devra être majorée en cas d'activités physiques ou de fortes chaleurs.

En effet, la pratique d'une **activité physique adaptée et régulière** est préconisée. Elle va permettre de réguler la prise de poids qui peut être induite par les corticoïdes et contribue au bien être.

Toutefois, la pratique de **sports à risque traumatique** tel que le rugby, l'équitation, la boxe par exemple sont **à éviter les premiers mois**, afin de ne pas entraver la cicatrisation. On conseillera préférentiellement la pratique de la marche à pied, le vélo ainsi que la natation (une fois que la cicatrice est totalement refermée). (69)

La pratique de **sports sollicitant les muscles de la ceinture abdominale est à proscrire au cours des premiers mois** tel que le fitness, la musculation...

Durant les **3 premiers mois** post greffe, il est **interdit de porter des charges de plus de 3kg** (attention au port de pack d'eau lorsque le patient effectue ses courses) en raison du risque d'éventration.

Une **ceinture de maintien abdominal** est mise en place après l'intervention afin de limiter ce risque et de favoriser la cicatrisation. Elle sera portée nuit et jour par le patient pendant un mois, puis retirée progressivement selon les recommandations du médecin (port nocturne ou pour les activités sportives...).

Afin de ne pas entraver le processus de cicatrisation et de limiter le risque infectieux, les **bains prolongés ou la baignade en piscine, mer, lac, ne sont pas autorisés au cours des 3 premiers mois.**

2. Rôle du pharmacien d'officine dans le parcours patient

2.1. Besoins des patients

Une enquête réalisée en 2020-2021 (70), a analysé les besoins des patients greffés rénaux dans le cadre d'un projet d'éducation thérapeutique à l'officine. Elle a permis de mettre en évidence divers types de difficultés rencontrées par les patients. Les **traitements sont parfois perçus comme quelque chose de néfaste** dans le projet d'une nouvelle vie, ce qui peut amener à les négliger, voir les oublier, volontairement ou non.

La reprise des activités quotidiennes et l'apparition d'imprévus, exposent les patients à des **difficultés d'organisations avec la prise de ces traitements**, qui nécessitent rigueur et ponctualité. De plus certains patients évoquent des **effets indésirables altérant la qualité de vie**, et un **manque d'informations sur la prévention** de ceux-ci ainsi que sur leurs **traitements**.

Cependant selon l'enquête, les patients sont conscients d'avoir bénéficié d'un don d'une valeur inestimable. Ils sont très reconnaissants vis à vis du donneur. Ils vivent la greffe comme une délivrance et une nouvelle vie débute pour eux.

Il convient donc de les aider et accompagner dans leur parcours de soin, et de répondre à leurs multiples besoins :

Premièrement un **besoin de connaissance** : En effet la **méconnaissance des médicaments et de leurs fonctions** constitue une des causes du manque d'adhésion thérapeutique. Les pharmaciens d'officines jouent donc un rôle majeur **pour lutter contre ces problèmes d'observance**. Le langage utilisé doit être simple, intelligible pour tous et les informations doivent être répétées en vue de permettre une assimilation complète par les patients.

De plus, l'observance peut être améliorée par des **auto-contrôles** effectués par les patients :

- Le contrôle tensionnel
- La surveillance du poids (qui peut être le reflet de l'apparition d'œdèmes),
- La température (qui peut indiquer une infection) ...

Ces indicateurs contribuent à **mettre en évidence des signes parfois invisibles** et permettent au patient d'être acteur de sa santé. Le pharmacien d'officine, acteur de santé de proximité, tient une place privilégiée auprès du patient pour **renforcer l'information sur la thérapeutique, les mesures hygiéno-diététiques et l'accompagner** au mieux pour le rendre acteur dans sa démarche de soin.

Une bonne **prise en charge des effets indésirables** favorise l'adhésion du patient à son traitement. Les conseils apportés par le pharmacien d'officine occupent donc une place majeure en améliorant leur qualité de vie quotidienne. Il importe de tenir compte des effets propres au patient et de **proposer des médicaments ou des règles hygiéno-diététiques adaptés** pour y faire face. (71)

Deuxièmement, les patients ont un **besoin organisationnel**. Les ordonnances des patients transplantés sont complexes, l'aide du pharmacien d'officine permet d'**anticiper les situations pouvant conduire à un oubli ou retard** dans la prise des traitements immunosuppresseurs. Cette aide commence dès le retour à domicile du patient. Elle peut passer par le **conseil d'utilisation d'un pilulier adapté et la préparation de celui-ci en cas de difficultés**. Mais aussi, par la mise en place d'un **plan de prise** des traitements et **l'explication des principales règles hygiéno-diététiques** au patient et à son entourage. L'utilisation d'**applications mobiles et d'alarmes** pourront aussi lui être conseillé en vue de lui rappeler ses heures de prises.

Concernant le suivi de l'adhésion au traitement, le pharmacien d'officine joue également un rôle majeur dans l'accompagnement du patient à la gestion du traitement au quotidien. Lors du changement d'ordonnance, il pourra procéder à **l'actualisation du plan de prise** des traitements du patient, conseiller au patient de **noter ses oublis ou retard de prise dans un carnet de suivi**. Dans un objectif d'écoute et de conseils, il pourra discuter avec le patient des **causes de retard de prise ou d'anticipation du renouvellement d'ordonnance**.

Le pharmacien d'officine occupe donc une place centrale dans la promotion à l'adhésion au traitement.

Troisièmement, les patients ont des **besoins d'ordre émotionnel**. Ils doivent se reconstruire après la greffe, faire face à leurs angoisses, se réinsérer professionnellement. Ils peuvent ressentir un sentiment de culpabilité vis à vis du donneur ou se sentir vulnérable vis à vis des infections... Le pharmacien d'officine en faisant preuve de **disponibilité et d'écoute**, peut participer à la valorisation

des efforts du patient et l'orientation vers des professionnels adaptés en cas de besoins (médecine du travail, psychologue, assistante sociale...). (71)(70)

Une autre étude (72) menée chez des patients transplantés hépatiques et sur l'impact d'une consultation pharmaceutique, a permis de cibler les domaines méconnus par les patients et les bénéfices apportés par le pharmacien.

Cette étude a mis en évidence, en accord avec d'autres travaux de recherche, un **meilleur taux de connaissances du traitement anti-rejet principal par les patients** (93% avant la consultation), **que du traitement associé** (15% pour les anti-infectieux et 26% pour les corticoïdes avant consultation). De plus, la **connaissance des effets indésirables était très faible**.

Le taux de connaissance global sur le médicament, son rôle et ses modalités de prises, est passé de 53,7% avant la consultation à 75% après celle-ci.

Cette étude a donc permis de démontrer l'importance du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient.

Le pharmacien d'officine de par ses compétences, peut agir sur différents sujets :

- **L'information sur les traitements et la pathologie.** En effet, un patient impliqué dans sa prise en charge aura une meilleure adhésion thérapeutique. Toutefois, il est important de ne pas le submerger d'informations. Par exemple, les interactions médicamenteuses peuvent être de gestion complexe, il faudra donc privilégier les messages simples consistant à dire de prévenir systématiquement tout professionnel de santé du traitement immunosuppresseur et de ne pas prendre d'autres médicaments sans avis du médecin ou du pharmacien. (71,72)
- **La réception anticipée des traitements.** Il est par ailleurs important de veiller à garder le même laboratoire pour les spécialités substituables afin de favoriser la reconnaissance visuelle et l'apprentissage des traitements. La forme galénique occupe aussi une place importante dans l'observance et doit faire l'objet d'une attention particulière adaptée à chaque patient, lorsque différentes formes sont possibles.
- **L'élaboration de stratégies visant à diminuer l'inobservance, et l'exploration des difficultés rencontrées.** Par exemple, pour un patient ayant des horaires professionnels irréguliers et de nombreux déplacements, il faut lui rappeler de toujours garder en sa possession son traitement sur soi, la dernière ordonnance en cours de validité et la carte de transplanté. Ces 3 indispensables seront un des premiers messages à délivrer à l'officine.

- **L'écoute et le conseil.** Le pharmacien est un professionnel de premier recours de par sa facilité d'accès. C'est un médiateur entre le système de soin et le quotidien du transplanté. Le patient peut être amené à se confier sur de potentiels oublis, sur la survenue d'effets indésirables, sur de l'anxiété... Dans ces cas, le pharmacien d'officine peut prodiguer des conseils appropriés ou orienter le patient vers un autre professionnel. Le patient transplanté nécessite une prise en charge pluri-professionnelle et globale (clinique, thérapeutique, économique et psychosociale). (71)

2.2. Contre- indications

Tableau 5 : Contre-indications des immunosuppresseurs

<u>DCI / Spécialité</u>	<u>Contre- indications absolues</u>
Tacrolimus (11,42,54)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au PA ou l'un des excipients du médicament (Lactose dans le Prograf®) - Hypersensibilité à un produit de la famille des macrolides - Millepertuis (puissant inducteur enzymatique)

Ciclosporine (11,42,63)

- **Hypersensibilité** au **PA** ou l'un des **excipients** du médicament
- **Millepertuis** : Diminution des concentrations plasmatiques de ciclosporine, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, pouvant entraîner un risque de rejet.
- **Stiripentol (Diacomit®)** : inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine
- **Bosentan (Tracleer®)** : Diminution importante des concentrations sanguines de ciclosporine et augmentation des concentrations sanguines de bosentan.
- **Rosuvastatine (Crestor®)** : Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse, ou de néphrotoxicité, par diminution du métabolisme de la rosuvastatine.

Autres contre-indications liées à des indications spécifiques :

- Syndromes néphrotiques
 - **Infections** mal contrôlées.
 - Antécédents d'**affections malignes** ou affections malignes évolutives.
- Psoriasis
 - Patients antérieurement traités par l'**arsenic** (liqueur de Fowler).
 - Patients ayant présenté des **kératoses pré-épithéliomateuses** ou des **carcinomes cutanés** sous puvathérapie.
 - **Insuffisance rénale, hypertension artérielle non contrôlée**
 - **Insuffisance hépatique.**
- Dermatite atopique - Polyarthrite rhumatoïde
 - **Insuffisance rénale, hypertension artérielle non contrôlée,**
 - **Infections** mal contrôlées,
 - Antécédents d'**affections malignes** ou affections malignes évolutives.
- Uvéites - Aplasies médullaires
 - **Insuffisance rénale,**
 - **Hypertension artérielle non contrôlée.**

Everolimus (11,42,60)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au PA ou l'un des excipients du médicament - Hypersensibilité à un produit de la famille des macrolides
Sirolimus (11,42) (59) 01/12/2023 19:58:00	<ul style="list-style-type: none"> - Sirolimus en solution buvable contient de l'huile de soja. L'utilisation chez les patients allergiques à l'arachide ou au soja est donc contre- indiquée.
Azathioprine (11,31,42)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au PA, à l'un des excipients - Hypersensibilité à la 6-mercaptopurine - Allaitement - Vaccin contre la fièvre jaune - Allopurinol
Mycophénolate mofétil (11,42,58)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au PA ou à l'un des excipients du médicament - Grossesse
Mycophénolate sodique (11,42,57)	<ul style="list-style-type: none"> - Allaitement - Femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception hautement efficace
Glucocorticoïdes (62)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au PA ou à l'un des excipients - Tout état infectieux, à l'exclusion de certaines indications spécifiques - Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) - États psychotiques encore non contrôlés par un traitement - Vaccins vivants

2.3. Conseils à l'officine

2.3.1. Patient transplanté et fièvre

Une fièvre se définit par **une hausse de la température centrale au-dessus des variations normales circadiennes**. Une température centrale est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 37,5°C le matin et 37,8°C le soir. La fièvre désigne une **température supérieure à 38°C le matin**. Entre 37,5°C et 38°C on parle de fébricule. La température doit idéalement être prise à distance des repas et après 20 min de repos. (73)

Concernant le patient transplanté, un seul message est à retenir concernant la fièvre : **tout patient transplanté présentant une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C doit se rapprocher de son centre de greffe rapidement.**

En effet, la fièvre constitue un des signes d'alerte qui nécessite un avis médical urgent.

Chez le patient transplanté rénal, les signes d'alertes sont :

- Fièvre
- Prise de poids brutale et inexplicquée
- Œdèmes des membres inférieurs
- Diminution de la quantité des urines, brûlures mictionnelles, sang dans les urines, urines nauséabondes
- Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume
- Augmentation de la tension artérielle

Chez le patient transplanté hépatique, les signes d'alertes sont :

- Fièvre
- Prise de poids brutale et inexplicquée
- Œdèmes des membres inférieurs
- Modification du teint et de la couleur des conjonctives traduisant un ictère (ex : blanc de l'œil qui jaunit)
- Selles décolorées, urines orangées
- Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume

Il est important de savoir repérer ces signes afin de rapidement les signaler au centre de greffe.

Afin de permettre aux patients de surveiller l'apparition d'un de ses signes, il est possible de conseiller un **auto-tensiomètre** ainsi qu'un **thermomètre** chez les patients greffés afin qu'ils identifient une élévation anormale de ces deux paramètres.

La présence d'un de ces signes ne fait donc **pas l'objet d'une prise en charge à l'officine**.

Le pharmacien peut uniquement lui indiquer de **bien s'hydrater** jusqu'à la consultation médicale.

En effet, chaque degré au-dessus de 37°C augmente les pertes hydriques de 400ml/j. (73)

2.3.2. Patient transplanté et antalgie

La douleur est définie comme une **expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée ou qui semble être associée à un dommage tissulaire réel** ou potentiel.

Elle regroupe une dimension sensorielle, affective, émotionnelle et psychologique. La douleur est donc toujours **subjective** et fait l'objet de nombreuses sollicitations à l'officine.

Cependant la douleur est un symptôme important à définir. En effet, il est important de déterminer si elle désigne une **situation à risque**, notamment avec les signes d'alertes précédemment énoncés ou si elle peut faire l'objet d'un conseil à l'officine.

Il est donc important de caractériser la douleur, la localisation, l'intensité, les irradiations, la fréquence et le contexte de survenue, la durée...

Dans le but d'apprécier l'intensité de la douleur, une **échelle numérique** peut par exemple être utilisée. C'est une méthode simple, rapide, fiable permettant de définir la douleur entre 0 et 10 (0 étant l'absence de douleurs et 10 la douleur maximale imaginable). (74)

Le conseil à l'officine concernera les **douleurs bien définies éloignées de tout signe de complication**. Ce sera notamment le cas pour les douleurs causées par de petits traumatismes bénins, des céphalées simples... ou encore pour des douleurs connues et habituelles telles que des rhumatismes articulaires, des douleurs menstruelles...). (23)

Le soulagement de la douleur peut se faire par des moyens non pharmacologiques, telles que l'application de **chaleur ou de froid** sur la zone concernée. Cette solution a pour avantage de s'affranchir de toute interaction médicamenteuse avec les immunosuppresseurs.

Lorsque cela est insuffisant, un traitement pharmacologique peut être conseillé.

Le **paracétamol** (**Doliprane[®]**, **Dafalgan[®]**, **Efferalgan[®]**...) est un antalgique de palier 1 utilisé dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée. La posologie est de **60mg/kg/j** sans dépasser 4g/j chez l'adulte. Il ne présente pas d'interactions avec les immunosuppresseurs, tout comme les spécialités associant le **paracétamol à la caféine** (**Prontadol[®]**, **Dalféine[®]**, **Claradol[®]**). De plus, malgré la potentielle toxicité hépatique du paracétamol, celui-ci peut être utilisé chez les **transplantés hépatiques** sans dépasser une posologie de **2g/j**. Les antalgiques de palier 2 (Dafalgan codéiné[®], CoDoliprane[®], Klipal codéiné[®], Tramadol[®]) et de palier 3 (morphine) ne font pas l'objet de conseils à l'officine puisqu'ils nécessitent une prescription médicale.

L'**ibuprofène** et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) sont **contre-indiqués chez les patients transplantés** notamment en association avec les corticoïdes par potentialisation des effets iatrogènes et du fait de leur néphrotoxicité.

Enfin, l'**aspirine**, ou **acide acétylsalicylique** possède de nombreuses propriétés : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, et antiagrégant plaquettaire à faible dose. Cependant, du fait d'un **risque de majoration hémorragique**, elle n'est **pas indiquée pour la prise en charge de la douleur**.

L'objectif du pharmacien va donc être de diminuer la douleur afin d'améliorer la qualité de vie des patients transplantés. Toutefois, les traitements antalgiques devront être ponctuels, en cas de passage à la chronicité, le pharmacien devra orienter le patient vers son médecin référent afin de déterminer les causes de la douleur.

2.3.3. Patient transplanté et problème digestif

2.3.3.1. Diarrhée

La diarrhée se définit par l'**émission d'au moins 3 selles liquides ou molles dans une journée**. Les causes peuvent être diverses telles qu'une infection virale (très grande majorité des cas), bactérienne ou fongique, un effet indésirable d'un traitement ou encore une intoxication alimentaire. C'est notamment le cas chez les patients transplantés avec le **Myfortic[®]** et le **Cellcept[®]** qui possèdent comme effet indésirable fréquent, une diarrhée. Dans ce cas l'objectif va être de diminuer rapidement ce désagrément afin de ne pas induire chez le patient une non-observance de son traitement immunosuppresseur.

La diarrhée peut faire l'objet d'un conseil à l'officine **sauf dans certains cas** (23):

- Présence associée de fièvre
- Durée de plus de 48h
- Voyage en zone tropicale récent
- Diarrhée glairo-sanglante
- Diarrhée sévère suite à un traitement antibiotique ou dans les 2 semaines suivantes (risque de colite pseudomembraneuse)

La première étape de la prise en charge à l'officine consiste en la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Le risque principal est la déshydratation, il faudra donc conseiller aux patients un **apport hydrique** suffisant pour compenser les pertes d'eau et de sodium (eau plate, infusions, bouillon de légumes).

L'**apport de sel** est indispensable par l'alimentation, saler les plats, l'eau...

Pour les personnes fragiles, des solutions de réhydratation peuvent être proposées comme l'**Adiaril**[®] par exemple.

Le **régime alimentaire** devra privilégier les **féculents** (riz, pâtes, pommes de terre salées...), les **yaourts** (contenant des ferments lactiques), la **compote de coing**, les **viandes maigres**. En revanche, il faudra **éviter le lait**, les **légumes** (sauf carotte cuite), les **fruits** (sauf pomme, banane), les graisses et les **boissons gazeuses**.

Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux pourra être instauré. Différentes classes thérapeutiques sont disponibles à l'officine, comme par exemple :

- **Les antisécrétoires intestinaux**, comme le **racécadotril (Tiorfast)**[®]. La posologie est de 1 gélule d'emblée puis 1 gélule 3 fois par jour avant les repas principaux. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, sans effet sur la sécrétion basale. Il n'entraîne pas de constipation.
- **Les ralentisseurs du transit**, tels que le **lopéramide (Imodium)**[®]. La posologie est de 2 gélules, puis 1 gélule à chaque selle non moulée sans dépasser 8/j. Il va favoriser la réabsorption d'eau. Il y a un risque de constipation secondaire.
- **Les adsorbants intestinaux** comme la **diosmectite (Smecta)**[®]. La posologie est de 1 sachet d'emblée puis 1 sachet à chaque selle non moulée, sans dépasser 6/j. C'est une argile qui va absorber les toxines et former un pansement gastro-intestinal. **ATTENTION, il diminue l'absorption des autres médicaments notamment des immunosuppresseurs, il est donc à prendre 2h avant ou 2h après.**

2.3.3.2. Constipation

La constipation se définit par l'**émission de selles dures, moins de 3 fois par semaine, avec sensation d'évacuation incomplète.**

L'interrogatoire par le pharmacien est essentiel, il va permettre de déterminer s'il s'agit d'une **cause organique ou fonctionnelle**. Différentes données sont à rechercher telles que la date d'apparition du symptôme, la fréquence et la nature des selles (consistance, présence de sang), les habitudes alimentaires et d'hygiène de vie, la prise de traitement, l'expression du symptôme (douleurs abdominales, coliques, ballonnements...), alternance diarrhée/constipation.

La constipation comporte un très grand nombre d'étiologies, parmi elles, on retrouve des causes organiques. Elles peuvent être digestives (cancer, sténose, fissures anales, abcès, hémorroïdes compliquées...) ou extra-digestives (malnutrition, hypothyroïdie ...). On retrouve le plus fréquemment des causes fonctionnelles telles que les colopathies fonctionnelles (syndrome du côlon irritable, une constipation simple (par modifications diététiques ou d'hygiène de vie) ou encore une origine iatrogène (morphiniques, anticholinergiques, antiparkinsoniens...). (75)

Seules les **constipations récentes, sans autres symptômes** (sang dans les selles, absence totale de gaz...) **pourront faire l'objet de conseils à l'officine**. Les suspicions de causes d'origines digestives ou une aggravation soudaine d'une constipation chronique devront faire l'objet d'une consultation médicale.

Tout comme la diarrhée, la première étape de prise en charge à l'officine consiste en la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Le **régime alimentaire** du patient devra être enrichi en **fibres** et en **résidus** tels que les **légumes verts**, les **fruits frais ou desséchés** (pruneaux, figues.) Les aliments un **peu gras** et l'utilisation d'**huile d'olive** peuvent également améliorer le transit.

En outre, la déshydratation de selles peut être causée par un **apport hydrique** trop faible. Par conséquent, le pharmacien conseillera au patient de boire entre 1,5 et 2L d'eau par jour, en particulier, un grand verre d'eau fraîche ou de jus de fruit, le matin à jeun (déclenche les sécrétions biliaires laxatives).

Un manque d'exercice (alitement, trajets long...) peut aussi être responsable de constipation. De ce fait, le patient devra donc pratiquer une **activité physique adaptée** et régulière.

Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux pourra être mis en place. Différentes classes thérapeutiques sont disponibles à l'officine, telles que :

- **Les laxatifs osmotiques** possèdent une bonne tolérance, et provoquent un appel d'eau dans l'intestin favorisant l'hydratation des selles. L'effet débute dans les 24 à 48h après la prise. Ce sont des polyols comme par exemple le **macrogol (Forlax[®], Transipeg[®])**, à la posologie de 1 à 2 sachets par jour en une prise le matin, ou encore le **lactulose (Duphalac[®])**, **sorbitol (Sorbitol richard[®], Sorbitol delalande[®])**, **lactitol (Importal[®])**. Attention chez certains patients en échec de transplantation rénale, l'insuffisance rénale peut être responsable **d'hyperkaliémie traitées sous Kayexalate[®]**. Dans ce cas, le **sorbitol est contre-indiqué** puisque des cas de nécroses intestinales, pouvant être fatales, ont été rapportés.
- **Les laxatifs de lest** doivent être apportés progressivement afin d'éviter les ballonnements. Ils sont constitués de fibres alimentaires et de mucilages qui retiennent l'eau dans les selles et gonflent dans l'intestin. L'effet se produit sous 48h. Le patient devra boire suffisamment afin de permettre leur mécanisme d'action. Le **psyllium (Psylia[®])** et le **Spagulax[®]** peuvent par exemple être cités à la posologie de 1 sachet avant ou après les repas.
- **Les laxatifs lubrifiants** ne doivent pas être pris en continu. Ils lubrifient l'intestin et favorisent la progression des selles. Ils agissent sous 6 à 8h. Ce sont des huiles minérales non digestibles telles que la **paraffine (Huile de paraffine[®], Lansoyl[®])** à la posologie de 1 à 3 cuillères par jour. Ils doivent être administrés minimum 2h avant le coucher en raison du risque de complications pulmonaires lors de reflux, vomissements, troubles de la déglutition) et ne pas être utilisés de façon prolongée car il réduit l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).
- **Les laxatifs stimulants** comme le **bisacodyl (Dulcolax[®])** ou **Modane[®]** sont à utiliser de façon très occasionnelle et sur de brève durée. Ils augmentent les sécrétions et la motricité intestinale. En raison du risque de survenue d'une **hypokaliémie majorée par la prise de corticoïdes** chez les transplantés, ils sont **fortement déconseillés**. De plus leur usage régulier est associé à un risque de dépendance, à des troubles intestinaux graves, et les pertes de sels minéraux peuvent être à l'origine de troubles du rythme cardiaque.
- **Les laxatifs locaux** déclenchent le réflexe d'exonération en quelques minutes. Ils se présentent sous la forme de **suppositoires (Dulcolax suppositoires[®], Eductyl[®])** ou de **microlavements (Normacol[®], Microlax[®])**. Adaptés aux constipations terminales, ils ne doivent pas être employés au long cours car ils perturbent les réflexes d'exonération.

Les laxatifs **osmotiques ou de lest** sont donc à privilégier. (75,76)

2.3.4. Patient transplanté et lésion cutanée : Protection solaire

Afin de prévenir le rejet de l'organe transplanté, **les immunosuppresseurs affaiblissent le système immunitaire, notamment au niveau de la peau**. Par conséquent, ils entraînent une **sensibilité accrue aux UV**, ainsi qu'une augmentation du risque d'apparition de **cancers cutanés**. Il est donc indispensable de se protéger quel que soit le type de peau.

Le pharmacien d'officine se doit de préconiser au patient transplanté le port de **vêtements adaptés** tels que des manches longues lorsque cela est possible, le port d'un chapeau, ou de lunettes de soleil... Les **cabines de bronzage sont aussi à proscrire**.

Il faut impérativement que le patient **limite l'exposition solaire entre 11h et 16h**. (68) Selon les conditions extérieures, c'est la plupart du temps l'intervalle au cours duquel l'index UV est maximal. Celui-ci est noté de 1 à 12 et peut être consulté afin de limiter les expositions à risque.

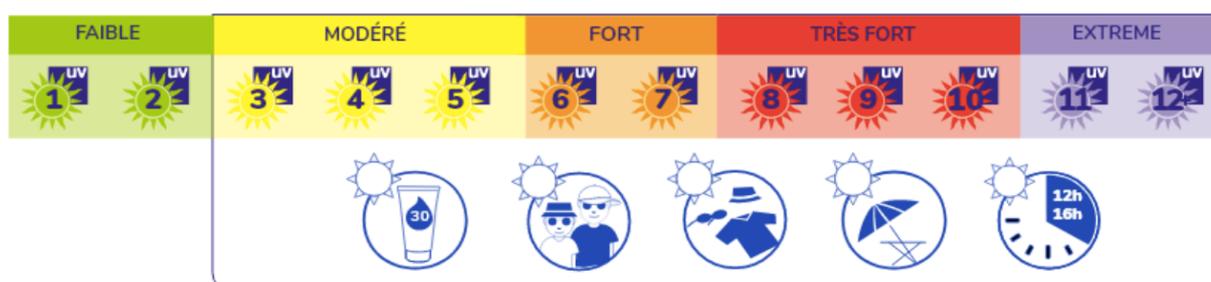


Figure 13: Pictogrammes « Soleil: mode d'emploi » conçus par l'Institut national du cancer et index UV (77)

En outre, l'**hydratation** doit être importante lors de fortes chaleurs, minimum 1,5L.

En vue de prévenir l'apparition de cancers cutanés, le pharmacien peut proposer aux patients transplantés l'application d'une **protection solaire**. Certaines gammes sont particulièrement adaptées aux personnes très à risque telles que les patients immunodéprimés. Il y a par exemple :

- **Actinica Lotion** : Elle va prévenir des différentes formes de cancer de la peau (non-mélanomes) chez les patients à haut risque. Elle peut s'appliquer sur l'intégralité du corps et du visage. Actinica contient des filtres solaires UVA et UVB hautement photostables et résistant à l'eau.
- **Anthelios 100KA+ MED, laboratoire La Roche Posay** : Elle est aussi utilisée dans la prévention de la kératose actinique et du cancer cutané.
- **Sunsimed, laboratoire Avene**. L'indication est identique à la précédente.

D'autres protections solaires plus classiques avec un **SFP 50+** (très haute protection) peuvent aussi être conseillées. Le SPF (Sun protect factor) reflète la protection contre les UVB. Dans le cas d'un SPF 50 la quantité d'UVB reçue par la peau sera de 1/50. (76)

Le renouvellement de l'application dans la journée dépend des galéniques des crèmes solaires. En fonction des besoins et attentes du patient greffé, le pharmacien d'officine pourra l'orienter vers le produit qui lui conviendra le mieux.

Enfin, il est recommandé aux patients transplantés d'effectuer une **consultation chez un dermatologue une fois par an**. De plus, ils doivent surveiller attentivement l'aspect de leur peau. En cas d'apparition d'un **grain de beauté irréguliers ou d'une tache suspecte, il faudra leur conseiller de consulter** dans les plus brefs délais. (68)

2.3.1. Patiente transplantée et grossesse

La grossesse est envisageable après une transplantation, cependant il est nécessaire de prendre quelques précautions.

Il est conseillé aux femmes transplantées d'**attendre 1 à 2 ans** après la transplantation avant d'envisager une grossesse, le risque de rejet étant maximal dans les 3 à 6 mois suivant la transplantation. En outre, une grossesse survenue précocement après la greffe **augmente le risque d'avortements spontanés**. (68,78)

Devant tout **projet d'enfant ou découverte de grossesse**, il est recommandé d'en **informer l'équipe de transplantation** afin d'effectuer, si nécessaire, une adaptation du traitement immunosuppresseur. Les patients ne doivent **pas interrompre d'eux même leurs traitements** sans avis médical.

Le tacrolimus, la ciclosporine, la prednisone et l'azathioprine peuvent être utilisés au cours de la grossesse et de l'allaitement.

En revanche, des études pré-clinique chez l'animal ont montré un risque d'**embryo-foeto-toxicité** et un **passage dans le lait maternel avec les inhibiteurs de mTOR**. Par conséquent, l'everolimus et le sirolimus sont à éviter au cours de grossesse. Par précaution, une **substitution de 12 semaines** de ces traitements associé à une **contraception efficace** est recommandé avant la conception. L'**allaitement est également proscrit** pendant le traitement et au cours des 2 semaines qui suivent la prise de la dernière dose. (45)

Le **mycophénolate mofétil** et l'**acide mycophénolique** sont formellement **contre indiqués pendant la grossesse et l'allaitement**. De nombreuses études ont pu mettre en évidence risque élevé d'**avortements spontanés et de malformations congénitales** (anomalies oto-rhino-laryngologiques, micrognathies, cardiopathies). De plus, un effet génotoxique sur les spermatozoïdes ne peut être exclu. (45)

De ce fait, l'**instauration** de ces molécules ne peut se faire qu'après avoir obtenu un **test de grossesse négatif**. Chez la femme ils devront être **arrêtés 6 semaines avant la conception** et les patientes devront maintenir une **contraception** efficace au cours de cette période. Chez l'**homme**, ils ont un effet théoriquement mutagène et doivent donc par conséquent être aussi **arrêtés 6 semaines avant la conception**.

Ces 2 molécules sous soumise à prescription initiale hospitalière. Un **formulaire d'accord de soin** doit être complété et signé **annuellement** par la patiente afin de permettre la délivrance du traitement à l'officine. Les patientes doivent maintenir au minimum une **contraception efficace durant toute la durée du traitement**. (42,45,69)

En relais de ces molécules tératogènes, des alternatives pourront être envisagées par l'équipe de transplantation comme par exemple un relais pas l'azathioprine. (78)

Les grossesses chez les patientes transplantées sont classées à haut risque en raison de l'incidence élevée de complications telles que l'hypertension, la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin et la prématurité. Cela justifie la nécessité d'un **suivi médical pluridisciplinaire**. De plus, un suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments immunosuppresseurs est impératif, en raison de potentielles modifications de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs. Des **ajustements de posologies** peuvent donc être nécessaires. Cependant malgré la nécessité d'un **suivi obstétrical plus rapproché**, la grossesse n'altère en rien la survie du greffon. (69,79,80)

2.3.2. Patient transplanté et vaccination

La vaccination est une composante essentielle de la **prévention du risque infectieux**.

Avant la greffe, il est conseillé d'effectuer la **totalité des vaccinations nécessaires** y compris les vaccins vivants atténués, le plus tôt possible, dès l'initiation du bilan pré-greffe. Ces recommandations s'appliquent également à l'entourage du patient transplanté. (68)

Après la greffe, les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** (BCG, dengue, fièvre jaune, rougeole oreillons rubéole, vaccin orale contre la poliomyélite, grippe par voie nasale, varicelle, zona). Ils sont inoffensifs chez le sujet immunocompétant, mais chez le patient immunodéprimé, peuvent induire des complications infectieuses majeures (maladie infectieuse vaccinale). (42,68)

Un **délai minimal de 6 mois** devra être respecté après la greffe avant d'effectuer l'administration de **vaccins inactivés**.

Chez le transplanté il est notamment recommandé d'effectuer les vaccinations suivantes :

- **La grippe** est à réaliser annuellement. En effet, une incidence accrue de complications pulmonaires avec surinfections bactériennes et fongiques ont été observés chez les patients transplantés en l'absence de vaccination. (81)
- **Le sars-cov2** est également recommandé, avec un schéma de rappel suivant les recommandations en cours.
- **Le pneumocoque :**
 - Les patients non vaccinés reçoivent la primo-vaccination avec une dose de VPC13 (Prevenar[®]) suivie d'une dose de VPP23 (Pneumovax[®]) ;
 - Les patients qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
 - Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. (82)
- **La diphtérie - tétanos - poliomyélite** fait l'objet de rappels à 25 ans, 45ans, 65ans puis tous les 10 ans
- **L'hépatite B** : Si la vaccination n'a pas été effectuée durant l'enfance, un schéma complet peut être effectué en cas de risque particulier. Le schéma vaccinal nécessite 2 injections à 1 ou 2 mois d'intervalle et une 3ème au moins 5 mois après la deuxième. Un autre schéma plus rapide de 3 doses en 21j, et un rappel 1 an après, peut être mis en place, en cas de besoin d'une protection rapide. (82)

Les patients transplantés présentent une **altération de la réponse immune** souvent associée à une **hypogammaglobulinémie** (IgG < 6 g/L). Ces 2 facteurs associés induisent globalement une moins **bonne réponse vaccinale**. Des sérologies pourront donc être effectuées en complément afin d'envisager des rappels supplémentaires en cas de nécessité.

Le rôle du pharmacien est très important dans la **sensibilisation de l'entourage du patient** à la vaccination. En effet, l'immunité de groupe protège indirectement les patients vulnérables des infections. (68)

2.3.3. Patient transplanté et voyage

La modification de la réponse immunitaire liée au traitement immunosuppresseur implique une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes ou aux manifestations plus sévères d'infections courantes. Le risque est plus élevé dans **les 6 premiers mois** suivant la transplantation, ce qui justifie d'**éviter les voyages dans les pays à haut risque** pendant cette période. Au-delà de cette période, un voyage peut être effectué.

Afin de préparer au mieux le voyage, le patient transplanté effectuera une **consultation spécifique avec l'équipe de transplantation** plusieurs mois avant le départ afin d'étudier la faisabilité du voyage en fonction des risques et du terrain, puis de planifier la préparation. Ces consultations ont pour but de déterminer les éventuelles adaptations posologiques à effectuer et planifier les vaccinations nécessaires.

Le médecin remettra au patient une **lettre résumant son dossier médical** ainsi qu'une **ordonnance en dénomination commune internationale**. (69,81)

Pour les départs à l'étranger entre 1 et 3 mois, l'ordonnance devra contenir la mention suivante « départ à l'étranger du .../.../... au .../.../... – accord délivrance pour X mois », et une attestation sur l'honneur sera complétée par le patient, afin de permettre la délivrance des traitements pour plusieurs mois par le pharmacien.

Pour les départs à l'étranger entre 3 et 6 mois, une **demande d'accord préalable** doit être obligatoirement adressée à l'Assurance Maladie. Les médicaments pourront être délivrés par le pharmacien 15 jours après. (68,83)

En vue d'anticiper des complications pouvant survenir au cours du voyage, il faudra conseiller au patient de souscrire un **contrat d'assurance internationale** incluant le rapatriement en cas de nécessité ou les frais médicaux sur place.

Avant le départ, le patient pourra déterminer les **vaccinations à effectuer en fonction de la destination** choisie. En complément des vaccinations classiques, d'autres pourront être réalisées telles que :

- **L'Hépatite A** est recommandée, avec une injection suivie d'un rappel à 6 mois. En effet une étude a montré que sur 104 patients transplantés rénaux, le taux de réponse vaccinale est de 24% après la première injection contre 72% après la deuxième. Un contrôle du taux d'anticorps anti-VHA doit être effectué 1 à 2 mois après la seconde injection, afin de s'assurer d'une réponse suffisante pour protéger le patient. (81)
- **La fièvre typhoïde** est **contre-indiquée après la greffe** en raison de son caractère vivant atténué. Le patient devra donc être informé du risque auquel il s'expose dans certains pays endémiques.
- **La rage** peut être effectuée chez les patients immunodéprimés en prophylaxie pré-exposition avec 3 doses à J0, J7, J21 ou J28. La réponse immune est moins bonne chez ces patients. De ce fait, des doses supplémentaires pourront être réalisées. (82)

En complément de la vaccination prophylactique, des **précautions sanitaires** seront à respecter au cours du voyage afin de limiter le risque infectieux. Il devra particulièrement respecter les précautions alimentaires habituelles et **éviter la consommation d'eau du robinet, non embouteillée, de glaçons...** (68)

En outre, une **protection contre les insectes**, vecteurs de nombreuses infections, doit être mise en place. Les patients doivent, dans la mesure du possible porter des **vêtements couvrants sur lesquels des répulsifs pourront être appliqués (Insect écran vêtements)**. Ils sont à base de perméthrine et permettent une protection contre toutes les espèces de moustiques (*Aedes albopictus*, *Culex*, anophèles...). Des **répulsifs cutanés** pourront aussi être utilisés, notamment ceux à base d'icaridine. Cette molécule est recommandée par l'OMS pour lutter contre le **paludisme. (Insect écran spray anti-moustiques spécial tropique)**. L'application est à renouveler 2 fois par jours ou plus en cas de douche ou de transpiration.

Lors de voyages nécessitant de nombreuses heures d'avion, il est nécessaire de prévenir le **risque thromboembolique**. Le port de **chaussettes de contention** pourra être conseillé aux patients ainsi qu'une mobilisation régulière des jambes et une bonne hydratation. Une **anticoagulation préventive** pourra également être instaurée par l'équipe médicale en cas de situation particulièrement à risque.

Un autre facteur est à anticiper par le patient transplanté. Il s'agit du **décalage horaire**. En effet, la prise des traitements immunosuppresseurs exige une grande assiduité concernant les horaires de prise. Par conséquent, en fonction du pays concerné, le patient pourra être amené à **décaler ses**

horaires de prises les jours précédents le départ afin de s'adapter à l'horaire locale du pays.

Il est donc important d'orienter le patient vers son équipe médicale référente afin de clarifier les questions relatives au décalage horaire et à la prise des traitements. Un plan de prise spécifique pourra être réalisé afin de l'aider dans la prise de son traitement anti rejet au cours du voyage.

Enfin, avant son départ, une **trousse de voyage** pourra être constituée à l'officine. Elle devra comporter entre autres :

- La totalité de son traitement ainsi que quelques jours supplémentaires en cas d'imprévu
- La lettre du médecin
- Une ordonnance récente
- Sa carte de transplanté
- Une protection solaire
- Des répulsifs
- Un kit de soin, en cas de plaies
- Un traitement anti-diarrhéique adapté en cas de besoin
- Un traitement antalgique en cas de nécessité

2.3.4. Patient transplanté et tabac

Le tabagisme est directement ou indirectement responsable de plus de 75 000 décès par an en France, dont la moitié associée à différents cancers. La prise d'immunosuppresseurs majore également le **risque de développer des cancers**. Par conséquent l'association de ces 2 facteurs de risques représente un danger chez le patient transplanté. (76)

En outre, le fait de fumer du tabac est à risque de retardement de la cicatrisation et accroît le risque d'infection du site opératoire post-greffe.

Le pharmacien joue donc un rôle prépondérant dans le **sevrage tabagique** chez ce type de patient.

Les premiers conseils vont concerner l'environnement du fumeur et ses habitudes de vie car la cigarette occupe une place majeure dans la vie du fumeur. Il faudra donc débiter par une réorganisation de certaines habitudes afin d'aider le patient à surmonter ce changement et réussir son sevrage.

Il sera par exemple possible de lui conseiller de **choisir une date d'arrêt** pour le préparer psychologiquement, **prévenir son entourage** enfin d'éviter que certains fument en sa présence, **identifier les facteurs déclenchant l'envie de fumer** (avec le café du matin), trouver une autre **occupation pendant les pauses....**

Afin de parvenir à résister à l'envie de fumer, le patient pourra se rappeler les **bénéfices de l'arrêt du tabac**, remplacer la consommation d'une cigarette par une autre activité (boire un verre d'eau, manger une pomme, faire une courte activité...) et **ne pas se décourager** en cas de prise d'une cigarette.

La pratique d'une **activité physique adaptée**, peut aussi être recommandée. En effet, elle permettra d'une part de limiter la prise de poids induite par l'arrêt de la nicotine (3 à 4 kg). D'autre part, elle pourra contribuer à limiter le craving et le stress induits par le sevrage. (76)(75)

En complément, le pharmacien pourra conseiller la prise de substituts nicotiniques.

Au préalable, le **test de Fagerström** est effectué. (84) Il permet d'évaluer le niveau de dépendance du patient :

- de 0 à 2 points : pas de dépendance
- de 3 à 4 : dépendance faible
- de 5 à 6 : dépendance moyenne
- de 7 à 8 : dépendance forte

Mesure de la dépendance au tabac/ à la nicotine (Test de Fagerström)	
1. Le matin, combien de temps après vous être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 premières minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit (cinémas, bibliothèques...)?	
Oui	1
Non	0
3. A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?	
La première de la journée	1
Une autre	0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?	
10 ou moins	0
11 ou 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?	
Oui	1
Non	0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque la journée ?	
Oui	1
Non	0

Figure : Test de Fagerström (99)

Les substituts nicotiques permettent un apport de nicotine (responsable de l'addiction), mais en s'affranchissant de la toxicité des goudrons et autres composants nocifs de la cigarette.

Il existe différents dosages selon le degré de dépendance du patient. **Une cigarette industrielle correspond à 1mg de nicotine, soit 1mg de substitut.** Une **cigarette roulée équivaut à 2-3 cigarettes industrielles.**

Les substituts nicotiques existent sous différentes formes permettant des adaptations de posologies sur 24h :

- **Les patchs nicotiques** : Ils sont à appliquer sur une **peau propre et saine, sans lésion cutanée**. La pose est à privilégier après la douche quotidienne pour éviter le décollement. Il est préconisé de le changer tous les jours afin d'éviter une réaction cutanée. Ils délivrent un apport de nicotine régulier, **l'effet est ressenti environ 30 minutes après l'application**. Ils sont portés entre **16h** (pour des personnes souffrant de troubles du sommeil causés par la nicotine par exemple) et **24h** (pour des personnes ayant une envie de fumer dès le réveil par exemple) selon la spécialité.
- **Les gommes à mâcher** : Tout comme les autres formes orales, elles peuvent être associées aux patchs afin de lutter **contre les envies soudaines de fumer**. Ce sont des formes permettant un apport rapide et intense de nicotine. Elles sont à mâcher lentement jusqu'à ce que le goût devienne fort puis le patient doit la coller à entre la gencive et la joue. Ces 2 étapes sont à répéter en alternance.
- **Les comprimés et les pastilles** : Ils sont à sucer jusqu'à dissolution complète (environ 30min).
- **Les inhalateurs** : Ils s'utilisent en aspiration buccale, les microgoutelettes de nicotine diffusent à travers la muqueuse buccale.
- **Les sprays** : Ils s'utilisent en pulvérisation buccale. Le patient ne doit pas inhaler lors de la pulvérisation ou déglutir dans les secondes suivant celle-ci.

Des signes de **surdosage en nicotine** (céphalées, nausées, vomissements ou palpitations) ou de **sous dosage** (syndrome de manque : irritabilité, nervosité, difficulté de concentration) peuvent apparaître. Dans ce cas, les dosages devront être ajustés. (76)(75)(85)

PARTIE 2 : Élaboration d'outils sur la transplantation rénale et hépatique à l'attention des pharmaciens d'officine

1. Contexte et objectifs

Au sein d'une officine, le patient transplanté représente une **minorité**. Cependant sa prise en charge requiert une **attention toute particulière par le pharmacien**. La gestion des traitements est en effet complexe et nécessite une grande rigueur sur les horaires de prises, sur les mesures hygiéno-diététiques, ainsi que sur le suivi biologique. Un suivi renforcé par le pharmacien contribue à l'optimisation de l'accompagnement du patient transplanté dans son parcours de soin.

Le CHU de Toulouse a récemment participé à un **protocole d'étude clinique intitulé GRePH** (GReffes et parcours PHarmacien). Ce protocole visait à mettre en place un plan personnalisé pharmaceutique (PPP) chez les patients transplantés au décours d'une première greffe rénale ou hépatique. L'objectif de cette étude était de tester l'impact d'un suivi thérapeutique renforcé (à l'hôpital et en ville) sur l'adhésion aux traitements des patients transplantés et donc sur la survie du greffon.

Cette étude comprenait des entretiens pharmaceutiques réalisés par le pharmacien hospitalier juste après la greffe puis des consultations pharmaceutiques en amont des consultations médicales à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 1 an après la greffe. Ce PPP incluait le lien ville hôpital. En effet, les pharmaciens officinaux recevaient une présentation de l'étude associée à un e-learning sur la transplantation.

Il leur était également envoyé un mémo sur la prise en charge éducative des patients transplantés rénaux ou hépatiques à l'officine. A la sortie de chaque patient, ils recevaient également une copie de l'ordonnance de sortie, le plan de prise correspondant et la conciliation médicamenteuse de sortie.

De plus, avant chaque consultation pharmaceutique, les pharmaciens d'officine étaient sollicités afin de connaître les difficultés rencontrées par le patient dans la gestion de leurs traitements et de recueillir leur ressenti concernant l'adhérence thérapeutique du patient.

C'est dans ce contexte, qu'un projet de **réalisation d'outils sur la prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal ou hépatique**, à l'officine est né. Ce projet souligne une volonté de pérenniser l'accompagnement du patient greffé en sortie d'hospitalisation et donc le lien ville hôpital.

Ces outils ont pour objectif de permettre aux pharmaciens d'officine de **renforcer auprès des patients la compréhension des informations** préalablement reçues lors de leur séjour hospitalier et les **accompagner** au mieux dans leurs parcours de soins et la gestion de leurs traitements au quotidien.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Préparation et diffusion du questionnaire

Afin d'identifier les besoins d'outils permettant d'optimiser la prise en charge des patients greffés rénaux ou hépatiques, un **questionnaire** a été réalisé à l'**attention des pharmaciens d'officine ayant participé à la phase interventionnelle de l'étude GRePH** dans le cadre du lien ville hôpital.

Cette enquête visait à recueillir le **retour des pharmaciens sur les outils utilisés** et leurs éventuels besoins. Le questionnaire est composé de **5 questions à choix multiples et d'une question ouverte**. Ces questions portent sur la consultation des outils mis à disposition, l'apport de connaissances des outils, la pertinence d'utilisation d'un autre support d'information, l'aspect pratique des outils mis à disposition, et la diffusion au sein de l'équipe officinale. (*Annexe 1*)

Le questionnaire a été construit à l'aide d'un google forms, outils de création de formulaire en ligne, permettant ainsi une diffusion en ligne par mail et une exploitation facilitée des résultats.

Un e-mail à destination des officinaux expliquant l'objectif de l'enquête et contenant le lien du questionnaire google forms a été envoyé.

2.2. Choix des supports utilisés et définition du contenu

Afin de définir le format et le contenu des outils, un **groupe de travail** a été constitué. Font partis de ce groupe de travail, les 3 pharmaciens hospitaliers impliqués dans la prise en charge des patients greffés d'organes solides au CHU de Toulouse auxquels ont été associé l'équipe de l'OMEDIT (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) :

- Dr Isabelle Labadens, pharmacien hospitalier
- Dr Florent Chen I Chuan, pharmacien hospitalier
- Dr Chloé Danet, pharmacien hospitalier
- Dr Monique Bonnefous, pharmacien hospitalier
- Et moi-même étudiante en pharmacie

En parallèle, une **analyse de la bibliographie** a été réalisée portant sur les études relatives à la création d'outils d'information à l'attention des professionnels de santé pour la prise en charge thérapeutique des patients greffés.

Le groupe de travail a défini les thématiques à développer :

- Recontextualiser le parcours du patient transplanté de l'étiologie de la maladie jusqu'à la transplantation
- Connaitre la stratégie médicamenteuse et les particularités des différents immunosuppresseurs
- Identifier les mesures hygiéno-diététiques associées à un patient immunodéprimé
- Apporter des conseils à l'officine adaptés aux problématiques rencontrées chez le transplanté

En termes de format, le groupe de travail a fait le choix d'élaborer à la fois un support papier et un support dématérialisé. Concernant le support dématérialisé, les pré requis pour construction de la maquette ont été partagé avec l'équipe de l'OMEDIT dotée de personnel spécialisé dans la communication et la mise en forme d'outils informatiques. A l'issue de la réalisation de la maquette, l'OMEDIT se chargera de la conception finale et de la diffusion.

3. RÉSULTATS

3.1. Résultats du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé en juillet 2022 auprès de **86 pharmacies** ayant participées à la phase interventionnelle de l'étude GRepH en région toulousaine.

A l'issue de la première sollicitation, le nombre de réponse s'est avéré trop limité (10 réponses), une relance a donc été effectuée en septembre 2022 par email puis de nouveau en novembre 2022 par téléphone.

A l'issue des relances, l'enquête a été clôturée en janvier 2023. Au total **23 questionnaires** ont été collectés. L'exploitation des résultats de l'enquête a été réalisé sur ces 23 questionnaires (26,7% de pharmacies d'officines répondants).

La **première question** du questionnaire portait sur la consultation des supports d'informations mis à disposition par le CHU de Toulouse. 60,9% (n=14) ont répondu avoir consulté tous les outils mis à leur disposition et 39,1% (n=9) ont répondu les avoir partiellement consultés.

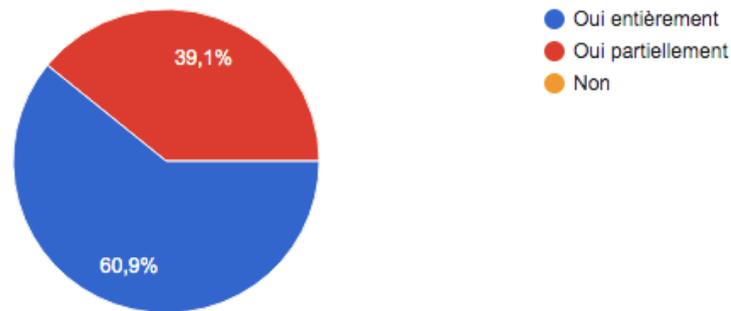


Figure 14 : Consultation des outils mis à disposition par le CHU de Toulouse pour les patients nouvellement transplantés rénal ou hépatique (n=23)

La **deuxième question** portait sur les connaissances apportées par les supports de communication mis à disposition. 69,6% (n=16) des pharmaciens ont répondu avoir totalement complété leurs connaissances grâce aux outils et 30,4% (n=7) ont répondu avoir appris certains détails.

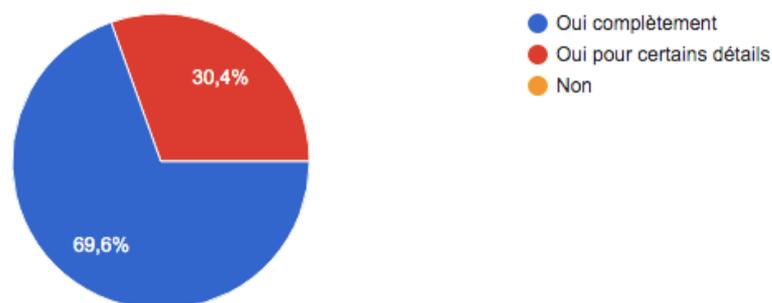


Figure 15 : Compléments de connaissances apportées par les supports d'informations proposés par la CHU de Toulouse. (n=23)

La **troisième question** nous a permis d'en savoir plus sur les attentes des officines concernant les supports, afin d'aiguiller au mieux le choix des outils à mettre en place. Elle nous a permis de voir si selon les officines, un autre support que ceux proposés aurait été préférable.

78,3% (n=18) ont répondu avoir trouvé les supports proposés adaptés, cependant d'autres pharmacies d'officine ont répondu qu'ils auraient préféré un autre support, comme par exemple une vidéo explicative pour 4,3% (n=1), un webinaire pour 4,3% (n=1), une plaquette d'information pour 8,7% (n=2), ainsi que 4,3% (n=1) qui auraient aimé un autre support en complément.

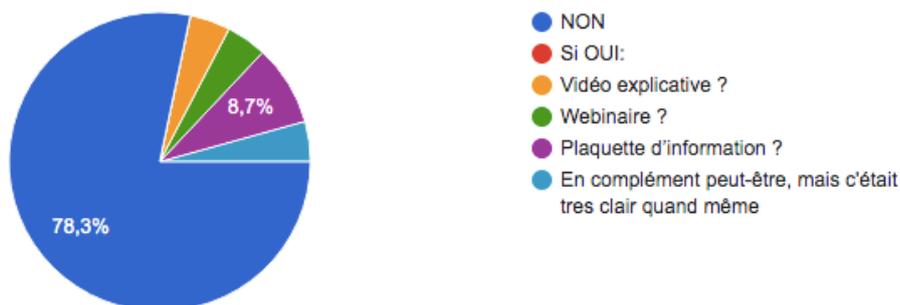


Figure 16 : Préférence des officines pour un autre support que ceux proposés par le CHU de Toulouse. (n=23)

La **quatrième question** était destinée à identifier le personnel de l'officine ayant accès aux outils communiqués par le CHU. 30,4% (n=7) des pharmaciens ont répondu que les outils communiqués étaient utilisés par les pharmaciens titulaires, 39,1% (n=9) par les pharmaciens adjoints, 4,3% (n=1) par les étudiants et 26,1% (n=6) ont répondu que tout le personnel y avait accès.

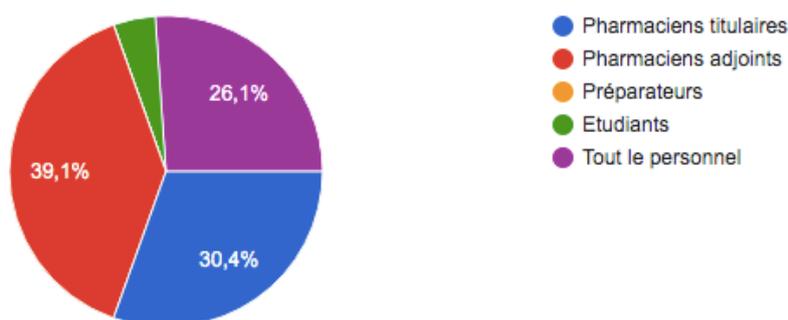


Figure 17 : Personnel de l'officine disposant des supports d'informations communiqués par le CHU de Toulouse. (n=23)

La **cinquième question** portait sur l'aspect pratique des informations qui leurs avaient été communiqué. En effet, l'intérêt était de savoir si les informations reçues étaient adaptées à l'activité de l'officine ou jugées comme trop théoriques et pas assez synthétiques. 95,7% (n=20) des officines ont répondu que le support de communication était suffisamment détaillé et pratique.

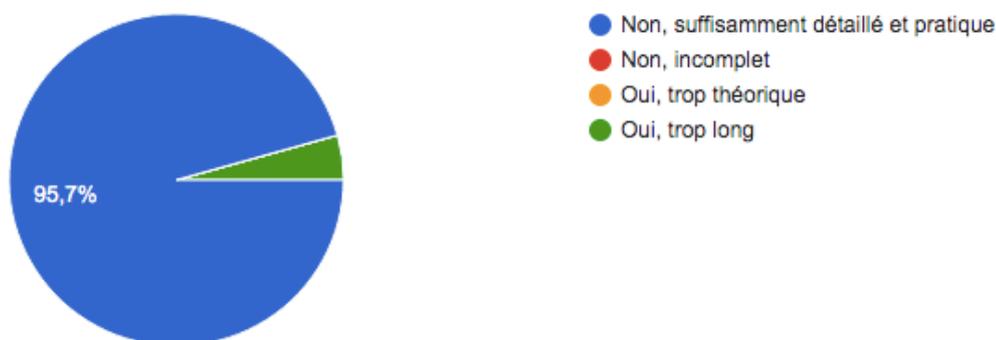


Figure 18 : Aspect pratique des supports communiqués aux officines par le CHU de Toulouse (N=23)

3.2. Résultats des outils :

3.2.1. Support d'information dématérialisé :

La maquette du support d'information dématérialisé a été élaboré à l'aide de slidesgo®. Il s'agit d'un outil de présentation en ligne gratuit permettant l'élaboration d'infographies claires et simples.

Le support s'articule autour de **4 thématiques communes** à la prise en charge du patient greffé rénal ou hépatique. Ces 4 thématiques sont :

- En **permanence accessibles** car reportées sur l'ensemble des pages de l'outil.
- **Indépendantes des unes des autres** ; l'utilisateur peut accéder librement et dans l'ordre souhaité au contenu de la thématique qu'il souhaite consulter
- **Subdivisées en sous parties également** accessibles en permanence et consultables librement et dans l'ordre souhaité par l'utilisateur au sein d'une thématique donnée

Les 4 thèmes abordés sont présentés ci-dessous :

- Le premier thème concerne la **transplantation**. Il permet de recontextualiser celle-ci en quelques chiffres, rappeler les **principales étiologies** des greffes rénales et hépatiques. Les **principes généraux de la chirurgie** sont ensuite expliqués simplement. Pour finir, le **parcours du patient transplanté** est présenté. Cette partie permet de reprendre les grandes étapes de la prise en charge à l'hôpital.

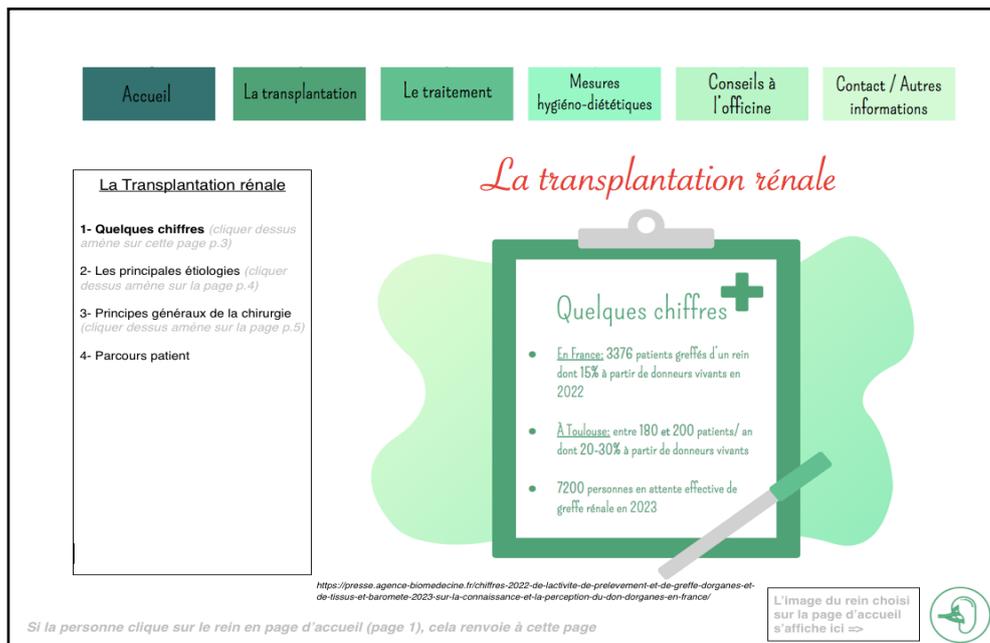


Figure 19: Maquette du support d'informations informatisé "La transplantation rénale"

- Le deuxième thème s'intéresse aux **traitements**. Il permet, pour chaque **immunosuppresseur**, d'avoir de nombreuses informations concernant le **mécanisme d'action**, les **différentes formes et présentations** possibles, ainsi que les **horaires de prises** pour chaque molécule. Les principaux **effets indésirables** pouvant survenir avec les différentes spécialités seront également mentionnés ainsi que les **interactions médicamenteuses** possibles.

Une autre partie est dédiée aux traitements associés tels que les **anti-infectieux**, avec chaque molécule également présentée.

Enfin une dernière partie sera consacrée à la **gestion des traitements**. Elle permet de rappeler la **conduite à tenir en cas de vomissements ou d'oublis** puis d'expliquer le **suivi biologique** avec le dosage des résiduelles. Les **règles d'or** et des **idées de promotions à l'adhésion** au traitement y seront également mentionnées.

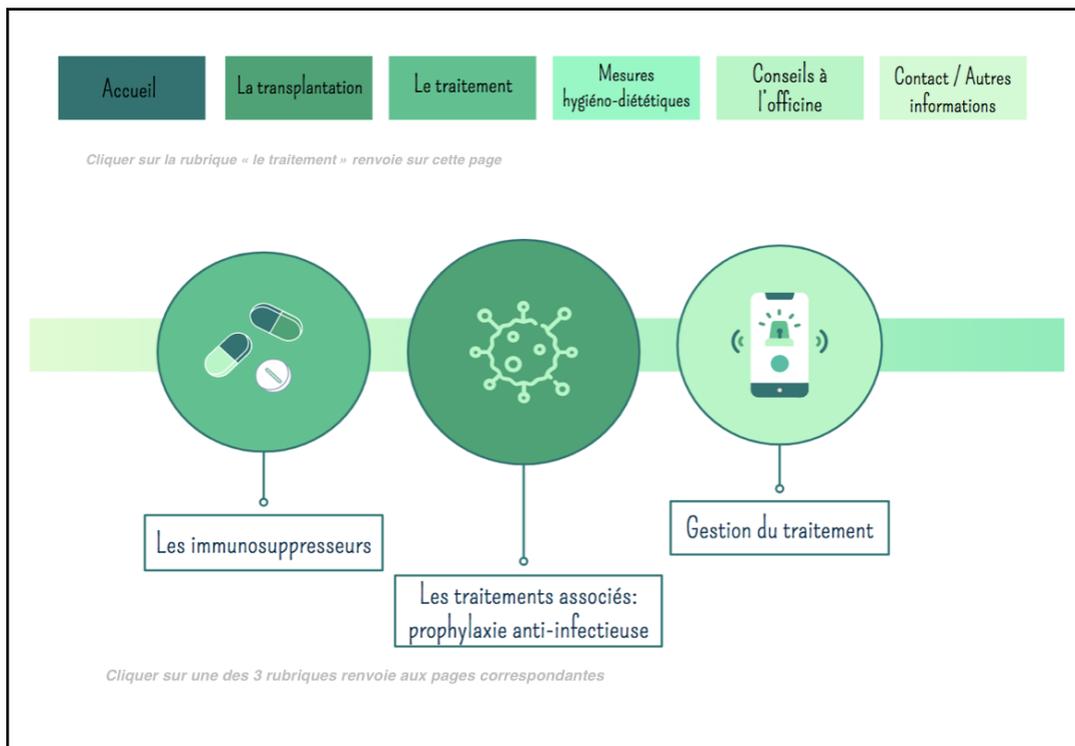


Figure 20 : Maquette du support d'informations informatisé "Le traitement"

- Le troisième thème aborde les différentes **mesures hygiéno-diététiques**. Elles sont complémentaires à la prophylaxie anti-infectieuse précédemment décrite et permettent également de limiter le risque infectieux. Sont détaillées les différentes **règles d'hygiène**, les **règles diététiques** qui évoluent après la greffe, la **vaccination** et la **cicatrisation**.

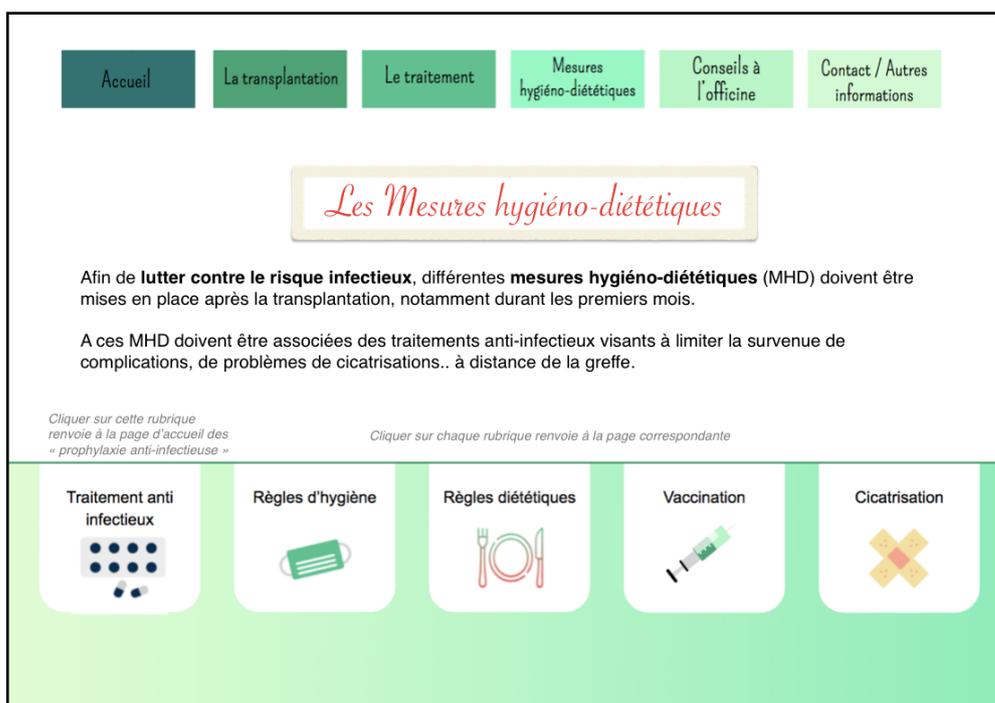


Figure 21: Maquette du support d'informations informatisé "Les mesures hygiéno-diététiques"

- Enfin, le dernier thème permet d'aborder les **conseils à l'officine**. De par la complexité de gestion des traitements immunosuppresseurs (moments de prise, interactions médicamenteuses, effets indésirables, suivi biologique...), le patient transplanté est sujet à de nombreuses interrogations. Le pharmacien d'officine joue donc un rôle majeur dans l'information et dans la gestion du traitement au quotidien. Différentes problématiques pouvant être rencontrées seront traitées dans cette partie comme par exemple la **conduite à tenir en cas de fièvre**, de **douleurs**, de **troubles digestifs**...

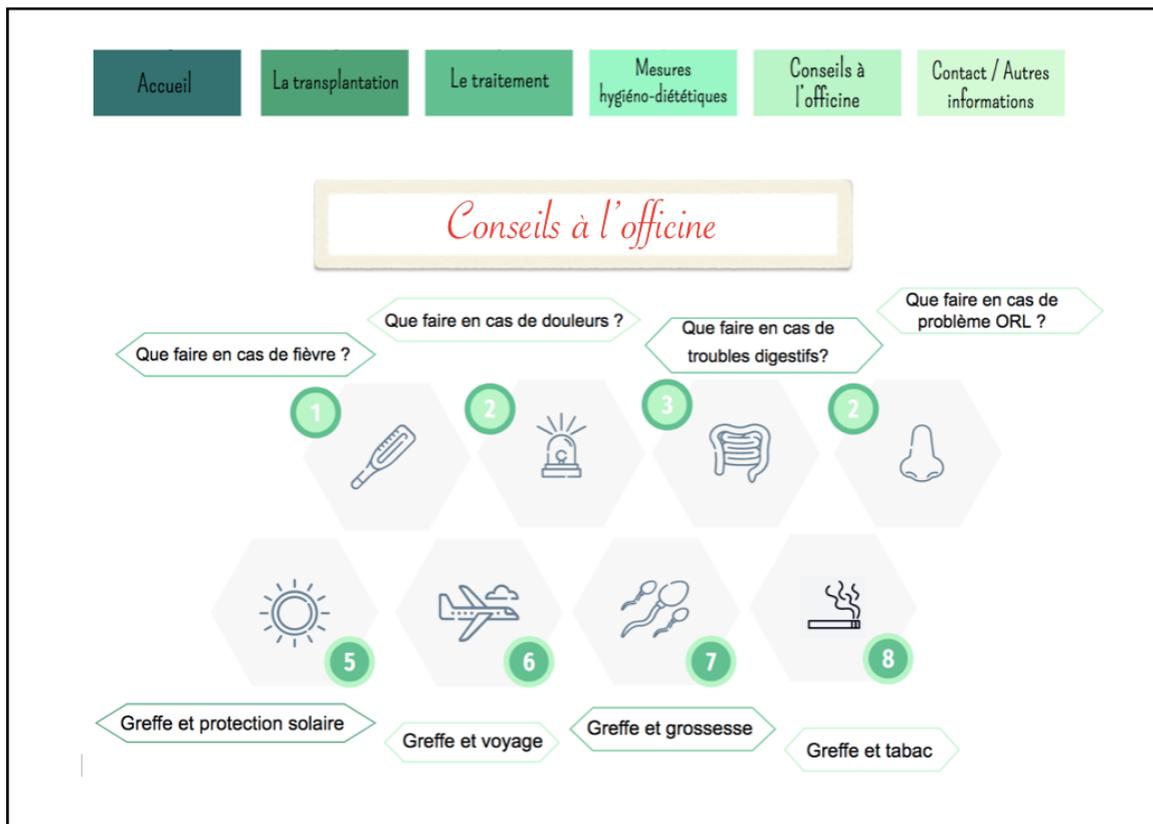


Figure 22: Maquette du support d'informations informatisé "Conseils à l'officine"

Sur cette maquette a également été défini les différents liens et arborescences souhaités entre les différentes parties pour in fine conception finale par l'équipe de communication de l'OMEDIT. La maquette du support d'information dématérialisée est présentée en *Annexe 3*.

3.2.2. Support d'information papier :

Concernant l'outil papier, il reprend les mêmes thèmes que ceux abordés dans le support dématérialisé mais présentés de façon synthétique. Il permet de délivrer les principaux messages à retenir, de façon rapide et pratique. La maquette de ce dépliant sera elle aussi retravaillée par l'OMEDIT afin d'harmoniser la présentation avec l'outil informatique. L'outil papier est présenté en *Annexe 2*.

4. DISCUSSION

Ce projet autour de l'optimisation du lien ville hôpital chez les patients transplantés rénaux et hépatiques permet de **répondre à la demande d'informations par le pharmacien d'officine**. Les résultats de l'enquête que nous avons réalisée auprès d'un panel de pharmacies d'officine sur la région toulousaine sont en concordance avec les données retrouvées dans la littérature.

En effet, en 2015, une étude prospective (86) a été réalisée sur huit mois, auprès des pharmaciens d'officines prenant en charge au moins un patient transplanté hépatique sur le pourtour de Clermont Ferrand. Elle avait pour objectif d'analyser les connaissances des pharmaciens d'officines sur la greffe hépatique (connaissance des immunosuppresseurs et modalités de suivi), ainsi que d'analyser leurs difficultés et leurs besoins.

Le but était également de déterminer les supports adaptés à l'amélioration du suivi des patients.

Les pharmaciens ont attribué une note moyenne de 4,9/10 sur leurs connaissances concernant les immunosuppresseurs (mécanisme d'action, modalités de prises, suivi biologique). Cette **méconnaissance** était ainsi responsable de **difficultés dans la délivrance de conseils** (68% des pharmaciens) et dans la **connaissance des interactions médicamenteuses** possibles pour 64% d'entre eux.

Néanmoins, les résultats ont montré une **grande volonté des pharmaciens à se former** sur les traitements après la greffe (98%). 95% d'entre eux se sentaient **très concernés par l'éducation thérapeutique des patients transplantés**. Selon cette étude, les supports à privilégier étaient un e-learning pour 53% des pharmaciens, avec en complément, un support papier pour 24%.

Un outil d'information numérique associé à un outil papier sous forme de dépliant semble donc adapté en Occitanie, mais aussi dans d'autres secteurs comme la périphérie de Clermont-Ferrand.

Le bénéfice d'un apport d'informations par le pharmacien au patient transplanté a largement été démontré. En effet, au cours de leur hospitalisation, les patients reçoivent un certain nombre d'instructions. Néanmoins, la récupération post opératoire, associée à une multitude d'informations complexes peuvent le submerger. Seule une infime partie sera réellement et durablement acquise à sa sortie. Il est donc important d'assurer **une continuité ville-hôpital afin de répondre aux besoins des patients**.

Une étude (72) a évalué l'apport d'une consultation pharmaceutique à l'officine sur les connaissances des patients transplantés hépatiques. Malgré un faible effectif, une augmentation du taux de connaissance des médicaments, de leurs rôles et des modalités de prises, auprès des patients a pu être démontrée. Le taux est passé de 53,7 % avant consultation à 75% après celle-ci. Le pharmacien représente donc un acteur clé dans l'accompagnement du patient.

L'ensemble des professionnels de santé doit donc **travailler en coordination**, afin de fournir au patient le **discours le plus homogène possible**. Il est nécessaire de former les pharmaciens d'officines sur les particularités des patients transplantés afin :

- de **minimiser les erreurs de prises** en aidant les patients dans la gestion des traitements au quotidien (plan de prise, pilulier...)
- de **limiter la survenue d'interactions** médicamenteuses ou alimentaires
- de **repérer précocement les effets indésirables** pouvant être responsable d'inobservance et d'altération de la qualité de vie des patients
- d'**optimiser les règles hygiéno-diététiques** (43)
- d'effectuer de la **prévention** dans les situations à risque (grossesse, voyage, tabac, exposition solaire...)

L'ensemble de ces actions contribuent à la **construction du parcours de santé** du patient transplanté. C'est ainsi que l'apport d'informations par les outils créés optimise le lien ville hôpital. Concernant le format, le choix de l'outil informatique et son organisation ont été choisis dans le but de **retrouver rapidement et le plus intuitivement possible une information en cas de besoin au comptoir**.

Les 4 grandes thématiques présentes en haut de page, et les différents sujets abordés sur la partie gauche de l'outil permettent une recherche rapide de l'information.

De plus, contrairement à un e-learning, **chaque sujet est indépendant l'un de l'autre**. Par exemple, il n'est pas nécessaire de regarder le module « conseils à l'officine » dans son intégralité pour retrouver l'information souhaitée. Une attention particulière a été portée dans la réflexion de l'architecture de l'outil sur l'aspect pratique et ludique pour une utilisation au comptoir.

Cependant, ces outils présentent quelques limites. Les informations qu'ils contiennent sont en accord avec les pratiques au CHU de Toulouse mais n'ont **pas été harmonisées au niveau régional et national**. Des discordances peuvent donc être présentes notamment au niveau des règles sur les moments de prises des immunosuppresseurs, sur la gestion des oublis et des vomissements...

De plus, concernant les traitements associés, seules certaines molécules notamment anti-infectieuses utilisées à Toulouse sont présentées. Néanmoins, **d'autres thérapeutiques pourront être prescrites aux patients en sortie d'hospitalisation** tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans la cadre de la prévention des ulcères gastro-duodénaux, pouvant être associés à de fortes doses de corticoïdes. Même si la prescription des IPP est plus commune, cette classe aurait pu être intégrée dans le chapitre traitements associés.

Une autre limite retrouvée est celle du **type de transplantation** restreinte dans notre travail au rein et au foie. De nombreuses similitudes sont présentes concernant les immunosuppresseurs et les conséquences associées (risque infectieux, risque cancérigène...) dans le cadre de transplantation d'autres organes. Cependant les complications peuvent être différentes et exiger un suivi spécifique. Par exemple, chez les transplantés cardiaques, la survenue d'hypertension artérielle, d'une hyperlipidémie ou encore d'une coronaropathie du greffon peuvent être observées. Divers traitements pourront ainsi être associés afin de prévenir ces complications.

Concernant la thématique associée aux **conseils à l'officine, elle n'est pas exhaustive**. Seules les principales situations comportant des spécificités chez les transplantés rénaux et hépatiques ont été abordées. De par la multitude des demandes possibles, d'autres sujets auraient pu être abordés tels que la phytothérapie, l'aromathérapie, les compléments alimentaires...

Pour finir, dans le cadre de ce projet, les maquettes des supports d'information dématérialisé et papier ont été réalisées, mais restent non diffusées. Avant la conception des outils finaux par l'OMEDIT, ces prototypes devront être présentés et validés par les différents professionnels impliqués dans la prise en charge du patient transplanté rénal et hépatique au CHU de Toulouse, tel que le médecin référent, les infirmières d'éducation thérapeutique et la diététicienne. Les maquettes seront également partagées avec les équipes pharmaceutiques du CHU de Nîmes et Montpellier au titre de la FPHU (Fédération Pharmaceutique hospitalo-universitaire) pour y intégrer les spécificités des centres si nécessaire. Les thématiques non abordées pourront alors être créées ultérieurement.

Après conception finale et diffusion auprès des pharmaciens d'officine par l'OMEDIT, il serait également intéressant d'évaluer l'apport de ces outils sur la prise en charge de patients transplantés hépatiques et rénaux à l'officine. Une enquête sur ce sujet pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire.

CONCLUSION

Après un parcours de soin difficile, le patient transplanté rénal ou hépatique va se projeter vers un nouveau projet de vie. Une nouvelle chance s'offre à lui, cependant elle nécessite un respect de règles strictes... Une rigueur parfois difficile à appliquer au quotidien.

Le risque d'une mauvaise observance du traitement de la transplantation est amplifié par la multitude de spécialités pharmaceutiques impliquées. En outre, les contraintes liées aux médicaments sont nombreuses. Leur marge thérapeutique étroite nécessite un dosage plasmatique régulier, des horaires de prises fixes et un respect des mesures hygiéno-diététiques.

De plus, l'absence de signes cliniques lors de l'oubli des traitements immunosuppresseurs augmente encore le risque de non-observance. Le relais ville-hôpital apparaît donc comme un élément crucial et sécuritaire pour optimiser la prise en charge des patients greffés. Il doit passer notamment par l'accompagnement dans la gestion des traitements au quotidien.

La complexité du parcours de soin du patient greffé souligne la nécessité d'une prise en charge collaborative des différents acteurs, à l'hôpital et en ville. La mise en place de ces outils destinés aux pharmaciens officinaux s'inscrit dans une démarche d'optimisation et de sécurisation du suivi du patient transplanté d'organe solide.

Annexe 1 : Questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine de l'étude GRePH

- 1) Avez-vous consulté les outils mis à disposition (e-learning, fiche mémo médicament...) ?
 - Oui entièrement
 - Oui partiellement
 - Non
- 2) Les supports de communication proposés vous ont-ils permis de compléter vos connaissances ?
 - Oui complètement
 - Oui pour certains détails
 - Non
- 3) Un autre support d'information aurait-il été plus adapté ?
 - Non
 - Si oui :
 - Vidéo explicative ?
 - Webinaire ?
 - Plaquette d'information ?
 - Autres
- 4) A quelles personnes a-t-il été mis à disposition dans l'officine ?
 - Pharmaciens titulaires
 - Pharmaciens adjoints
 - Préparateurs
 - Etudiants
 - Tout le personnel
- 5) Avez-vous jugé le support de communication trop long, trop théorique et pas assez pratique ?
 - Non, suffisamment détaillé et pratique
 - Non, incomplet
 - Oui, trop théorique
 - Oui, trop long
- 6) Avez-vous d'autres commentaires à faire sur les supports de communications ? Des points à améliorer ?

Annexe 2 : Maquette du support d'information papier

Gestion des oublis

Immunosuppresseurs avec 2 prises par jour:

- **Oubli < 6h:** Prendre la dose oubliée
- **Oubli > 6h:** NE PAS prendre la dose oubliée et attendre la prise suivante à l'heure habituelle avec la dose habituelle

Immunosuppresseurs avec 1 prise par jour:

- **Oubli < 12h:** Prendre la dose oubliée
- **Oubli > 12h:** NE PAS prendre la dose oubliée et attendre la prise suivante à l'heure habituelle avec la dose habituelle

En cas de vomissement:

- - de 30 min après la prise de l'immunosuppresseur: reprendre le médicament
- + de 30 min après la prise: ne pas reprendre le médicament et continuer le traitement normalement, sans modifier la dose suivante

Signes d'alertes

PATIENT TRANSPLANTÉ PRÉSENTANT UNE FIÈVRE >

38,5°C = **Avis médical urgent**



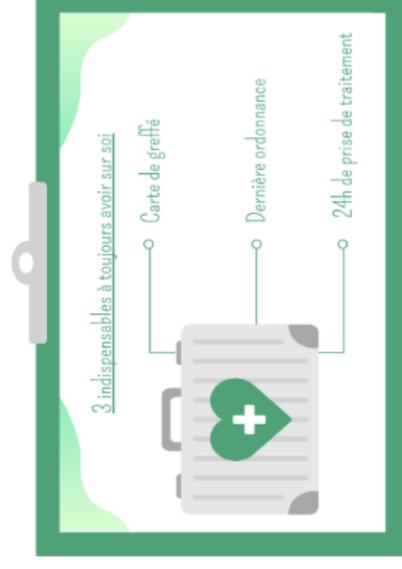
Transplanté rénal:

- Fièvre
- Prise de poids brutale et inexplicquée
- ↓ quantité des urines, brûlures en urinant, sang dans les urines, urines nauséabondes
- Oedèmes des membres inférieurs
- Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume
- ↑ de la tension artérielle

Transplanté hépatique:

- Fièvre
- Prise de poids brutale et inexplicquée
- Modification du teint et de la couleur des conjonctives (ex: blanc de l'oeil qui jaunit)
- Selles décolorées, urines orangées
- Oedèmes des membres inférieurs
- Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume

Le transplanté à l'officine



Horaires de prises

FORMES LP: 1 prise par jour

- A jeun, 30 min avant le petit déjeuner ou 2h après.
- Prise à intervalle fixe toutes les 24h
- Advagraf®, Envarsus®, Conferoport®, Imurel®, Rapamune®

FORMES LI: 2 prises par jour

- A jeun, 30 min avant le petit déjeuner et le dîner ou 2h après
- Prise à intervalle fixe toutes les 12h
- Prograf®, Adoport®, Modigraf®, Néoral®, Certican®, Cellcept®, Myfortic® (pdt repas)

DOSAGES DES RÉSIDUELLES:

- Tacrolimus: Juste **avant** la prise matinale
- Ciclosporine: 2h après la prise matinale



Règles hygiéno-diététiques

6 premiers mois post greffe, ne pas consommer:

- Produits laitiers au lait cru (fromage frais, à pâte molle, non pasteurisé) et préférer les produits au lait pasteurisé (fromage à pâte dure)
- Viande saignante ou crue, charcuterie
- Fruits de mer ou poisson crus
- Plats à base d'oeufs crus

Interdit à vie:

- Pamplémousse
- Millepertuis
- Alcool (pour le transplanté hépatique)



- Risque de Tétanos: Port de gants lors du jardinage, et vaccination à jour
- Risque de Toxoplasmose: Lavage des mains après contact animaliers et nettoyage de la litière par une tierce personne de préférence

- Hydratation: min 1,5L par jour

- Activité physique adaptée

- Arrêt du tabac

- Laver et éplucher fruits et légumes

- Les 3 premiers mois: Port d'un masque, lavage des mains réguliers, pas de port de charges lourdes +3kg



Conseils à l'officine

EVITER L' AUTOMEDICATION



DOULEURS: Recherche des signes d'alertes !!!



GROSSESSE: Cellcept et Myfortic = **TERATOGENES**

- Femme en âge de procréer: Formulaire d'accord de soin + contraception efficace
- Consulter l'équipe de transplantation en cas de désir de grossesse.



LOISIRS/VOYAGE:

- Avant cicatrisation: pas de baignade en lac, piscine ou mer
- Si déplacement prévoir stock suffisant de médicaments et avoir toujours sur soi ordonnance + carte greffé
- Si décalage horaire: prévenir équipe de transplantation pour revoir horaires de prise



PROTECTION SOLAIRE:

- Immunosuppresseur = ↑ risque de développer cancer cutané
- Crème solaire indice 50 + manches longues



VACCINATION:

- Grippe annuelle, Covid-19 (6 mois) recommandée
- Pneumocoque: tous les 3-5 ans
- Pas de vaccin vivant atténué

Bienvenue dans votre outil destiné à l'accompagnement du patient transplanté à l'officine

Pour qui ? Cet outil est destiné aux **pharmaciens d'officines et à leurs équipes**

Par qui ? Cet outil a été élaboré par l'équipe de pole pharmaceutique DNTO CHU Toulouse

Pour quoi ?: Favoriser le **lien ville-hôpital** et permettre une **continuité dans le parcours de soin** du patient transplanté rénal ou hépatique, favoriser l'**observance** et **diminuer le risque de rejet**.

Choisissez le type de transplantation:

Foie



Rein









(il faudrait pouvoir cliquer sur l'image du rein ou du foie pour choisir)

Cliquer sur le rein ou le foie de la page d'accueil amène ici

Titre: « Le patient transplanté rénal » ou « Le patient transplanté hépatique » *selon l'organe choisi sur la page d'accueil*



Accueil

Lorsque l'on clique dessus ramène à la page 1 d'accueil



La transplantation

Lorsque l'on clique dessus ramène à la page ci dessous (p.3 ou p....) selon l'organe choisi sur la page d'accueil



Le traitement

Lorsque l'on clique dessus ramène à la page, quelle que soit l'organe choisit



**Mesures
hygiéno-diététiques**



**Conseils à
l'officine**



**Contact / Autres
informations**

lien PV

L'image du rein ou du foie choisi sur la page d'accueil s'affiche ici

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

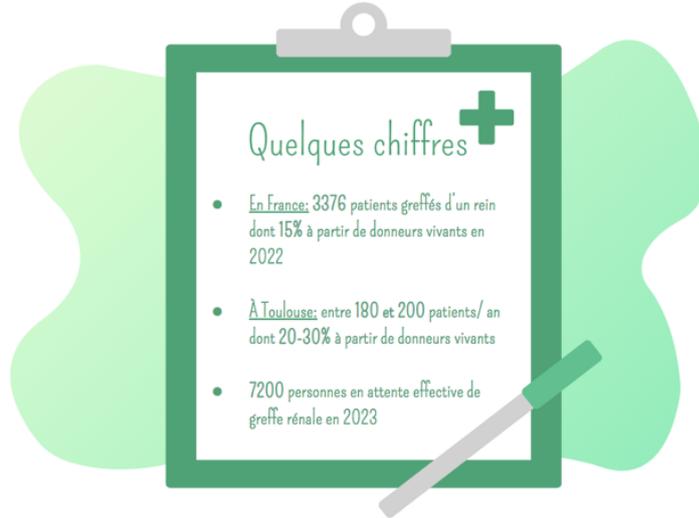
Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

La Transplantation rénale

- 1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur cette page p.3)
- 2- Les principales étiologies (cliquer dessus amène sur la page p.4)
- 3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur la page p.5)
- 4- Parcours patient

La transplantation rénale



<https://presse.agence-biomedecine.fr/chiffres-2022-de-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-dorganes-et-de-tissus-et-barometre-2023-sur-la-connaissance-et-la-perception-du-don-dorganes-en-france/>

Si la personne clique sur le rein en page d'accueil (page 1), cela renvoie à cette page

L'image du rein choisi sur la page d'accueil s'affiche ici =>



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

La Transplantation rénale

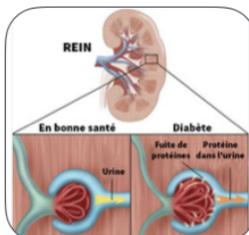
- 1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur la page p.3)
- 2- Les principales étiologies (cliquer dessus amène sur cette page p.4)
- 3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur la page suivante p.5)
- 4- Parcours patient

Les principales étiologies:

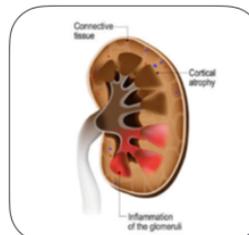
La transplantation rénale, lorsqu'elle est possible, est le traitement de choix de l'IRCT. Elle peut être effectuée **après la mise sous dialyse ou avant**, on parle de greffe **pré-emptive**.

Elle va permettre d'**améliorer l'espérance** et la **qualité de vie** des patients.

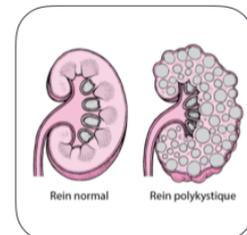
L'IR chronique terminale peut être causée par:



- Néphropathie diabétique
- Néphropathies vasculaires et hypertensives



- Néphropathies glomérulaires



- Néphropathies héréditaires: polykystose rénale

L'image du rein choisi sur la page d'accueil s'affiche ici =>



La Transplantation rénale

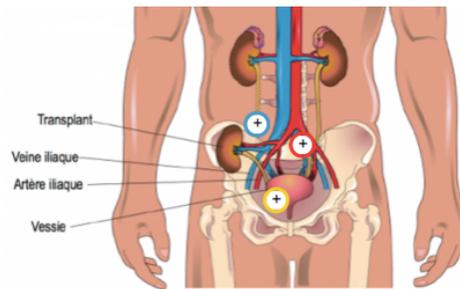
1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur la page p.3)

2- Les principales étiologies (cliquer dessus amène sur la page p.4)

3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur cette page p.5)

4- Parcours patient

Principes généraux de la transplantation rénale :



Anastomose 1: Entre l'artère rénale du greffon et l'artère iliaque externe dans la majorité des cas



Anastomose 2: Entre la veine rénale du greffon et la veine iliaque externe



Anastomose 3: urétéro-vésicale et mise en place d'une sonde JJ

Initialement il n'y a pas les légendes sur la page, lorsque l'on clique sur les « + » sur l'image, l'encadré avec la légende correspondante apparaît

- Transplantation en fosse iliaque droite ou gauche
- La néphrectomie des reins natifs n'est pas nécessaire

L'image du rein choisi sur la page d'accueil s'affiche ici =>



Si la personne clique sur le foie en page d'accueil (page 1)

La Transplantation hépatique

1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur cette page p6)

2- Les principales étiologies (cliquer dessus amène sur la page p.7)

3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur cette page p8)

4- Parcours patient

La transplantation hépatique



<https://presse.agence-biomedecine.fr/chiffres-2022-de-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-dorganes-et-de-tissus-et-baremete-2023-sur-la-connaissance-et-la-perception-du-don-dorganes-en-france/>

L'image du foie choisi sur la page d'accueil s'affiche ici



La Transplantation hépatique

1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur la page p6)

2- Les principales étiologies (cliquer dessus amène sur cette page p.7)

3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur cette page p8)

4- Parcours patient

Les principales étiologies:



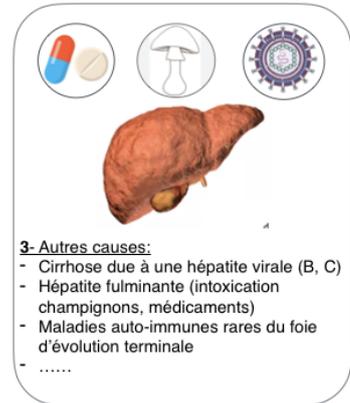
Foie sain



1- **Carcinome hépatocellulaire**
(30% des patients sur liste)



2- **Cirrhose alcoolique**
(27% des patients sur liste)



3- Autres causes:

- Cirrhose due à une hépatite virale (B, C)
- Hépatite fulminante (intoxication champignons, médicaments)
- Maladies auto-immunes rares du foie d'évolution terminale
-

L'image du foie choisi sur la page d'accueil s'affiche ici



La Transplantation hépatique

1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur la page p.6)

2- Principales étiologies (cliquer dessus amène sur la page p.7)

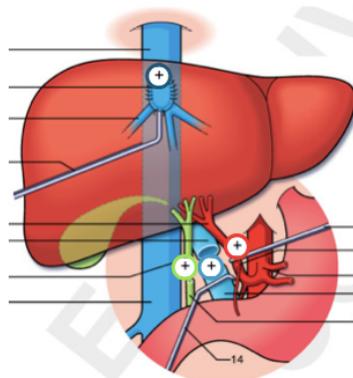
3- **Principes généraux de la chirurgie**
(cliquer dessus amène sur cette page p.8)

4- Parcours patient

Principes généraux de la transplantation hépatique:

La transplantation hépatique se consiste à enlever le foie malade du receveur pour le remplacer par un foie sain provenant d'un donneur sein décédé.

Durée de l'intervention: 6-8h



La transplantation est longue délicate et consiste en la réalisation de **4 anastomoses**:

- + Anastomose des veines hépatiques du greffon à la partie antérieure de la veine cave du receveur,
- + Anastomose de l'artère hépatique du greffon à l'artère hépatique du receveur
- + Anastomose de la veine porte du greffon à la veine porte du receveur,
- + Anastomose de la voie biliaire principale du greffon à la voie biliaire principale du receveur.

Initialement il n'y a pas les légendes sur la page, lorsque l'on clique sur les « + » sur l'image, l'encadré avec la légende correspondante apparaît



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

La Transplantation

1- Quelques chiffres (cliquer dessus amène sur la page p.6)

2- Principales étiologies (cliquer dessus amène sur la page p.7)

3- Principes généraux de la chirurgie (cliquer dessus amène sur cette page p.8)

4- Parcours patient

Parcours patient



Bilan pré-greffe

- Groupe sanguin et typage HLA
- Bilan hépatique, rénal, cardiaque
- Sérologies virales
- Imageries



Inscription sur liste

- Contre indications
 - Critères d'inscription
- Infirmière coordinatrice



Transplantation

- Appel à la greffe
 - Chirurgie
- Chirurgien



Service de transplantation
d'organe

- Prévention du risque de rejet
 - Education thérapeutique
- Médecin, IDE ETP, Diététicienne, psychologue, pharmacien



Domicile

- Gestion du traitement
 - Observance
 - Mesures Hygiéno-diététiques
- Médecin généraliste, pharmacien d'officine

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

Cliquer sur la rubrique « le traitement » renvoie sur cette page



Les immunosuppresseurs



Les traitements associés:
prophylaxie anti-infectieuse



Gestion du traitement

Cliquer sur une des 3 rubriques renvoie aux pages correspondantes

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

Les immunosuppresseurs



Advagraf ●
 Envarsus ○
 Conferoport ●
 Prograf ○
 Modigraf ●
 Adoport ○
 Néoral ●
 Certican ○
 Rapamune ●
 Imurel ○
 Myfortic ●
 Cellcept ○
 Prednisone ●

Cliquer sur chaque molécule renvoie sur la première page correspondante (voir exemple advagraf)

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

Cliquer sur [Advagraf](#) sur la page précédente, amène sur cette page

LES IMMUNOSUPPESSEURS: Advagraf

Mécanismes d'action

Formes et présentations

Horaires de prises

CAT en cas d'oublis / vomissements

Suivi biologique

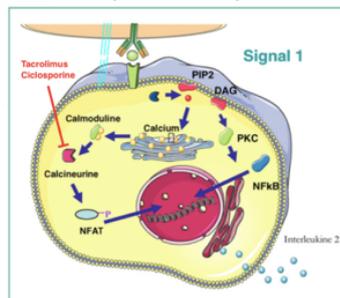
Effets indésirables

Interactions médicamenteuses

Mécanisme d'action: Advagraf

- Il s'agit d'un immunosuppresseur à **marge thérapeutique étroite**.
- C'est une **forme à libération prolongée (LP)** de tacrolimus. Il est important de ne pas la confondre avec les formes à libération immédiate telles que le Prograf.
- **AUCUNE substitution** n'est possible entre les spécialités composées de tacrolimus qu'elles soient à libération immédiate (LI) ou à libération prolongée (LP).
- Le tacrolimus est un **inhibiteur de la calcineurine**, qui va inhiber la transcription du gène codant l'IL2 participant à la production et à la libération de lymphocytes T. Il va prévenir le rejet de l'organe transplanté.
- **Condition de délivrance: Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.**

*faire un lien:
lorsque l'on clique
sur rejet, cela
renvoie à la page
sur les différents
types de rejet*



Formes et présentations

LES IMMUNOSUPPRESSEURS: Advagraf
Mécanismes d'action
Formes et présentations
Horaires de prises
CAT en cas d'oublis / vomissements
Suivi biologique
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses

Il existe 4 gélules avec 4 dosages différents:



• **0,5mg**: corps orange et coiffe jaune



• **1mg**: corps orange et coiffe blanche



• **3mg**: corps orange et coiffe orange



• **5mg**: corps orange et coiffe rose

- **Possibilité de déconditionner** les gélules du blister pour les mettre dans un pilulier mais ne pas les ouvrir.

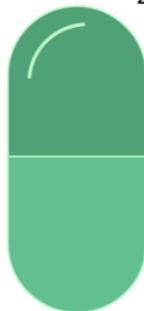
La **dose quotidienne** va évoluer au cours du temps et des **ajustements par l'équipe de transplantation** seront indiqués au patient (selon le dosage des résiduelles) Il est important de demander au patient la posologie actuelle afin d'adapter la délivrance.

Lorsque l'on clique sur « selon le dosage des résiduelles » cela ramène à la rubrique « quel est le suivi biologique »

Horaires de prises

Afin de garantir une concentration efficace constante au cours de 24h, la **prise d'Advagraf** doit s'effectuer:

LES IMMUNOSUPPRESSEURS: Advagraf
Mécanismes d'action
Formes et présentations
Horaires de prises
CAT en cas d'oublis / vomissements
Suivi biologique
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses



Le matin à jeun

30 min avant ou 2h après le petit déjeuner

Tous les jours, à la même heure

Il faut adopter une routine et la respecter tous les jours.

Les gélules doivent être avalées entières, sans jamais les écraser ou les mâcher.

Effets indésirables: Advagraf

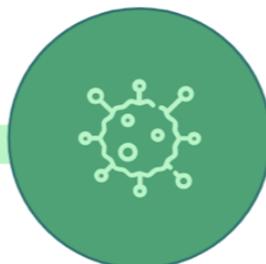
LES IMMUNOSUPPRESSEURS: Advagraf

Mécanismes d'action
Formes et présentations
Horaires de prises
CAT en cas d'oublis / vomissements
Suivi biologique
Effets indésirables
Interactions médicamenteuses

- Tremblements des extrémités (possible signe de surdosage)
- Hypertension (possible suivi de la tension artérielle au domicile)
- Hyperkaliémie
- Hyperglycémie
- Néphrotoxicité
- Maux de tête (*faire lien douleur*)
- Troubles digestifs (maux d'estomac, diarrhées) (*faire lien, lorsque l'on clique dessus, vers la partie conseils troubles digestifs*)
- Risque infectieux (surveillance fièvre, vaccination, hygiène des mains...)
- Cancer de la peau (*faire lien, lorsque l'on clique dessus, vers la partie conseils protection solaire*)

Dans le cas de survenue d'EI, inciter le patient à prendre contact avec son médecin référent.

Les traitements associés: prophylaxie anti-infectieuse



Valganciclovir ●
Valaciclovir ○
Bactrim ●
Baraclude ○

Cliquer sur chaque molécule renvoie sur la première page correspondante (voir exemple advagraf)

Gestion du traitement



- Les oublis
- Les vomissements
- Le suivi biologique
- Les Règles d'or
- Promotion à l'adhésion au traitement
- Les interactions médicamenteuses

Cliquer sur chaque catégorie renvoie sur la page correspondante

Cliquer dans la rubrique « les oublis » dans gestion du traitement ou dans « CAT en cas d'oublis » dans les immunosuppresseurs, renvoie sur cette page

Les oublis

GESTION DU TRAITEMENT
Les oublis
Les vomissements
Le suivi biologique
Les règles d'or
Promotion à l'adhésion au traitement

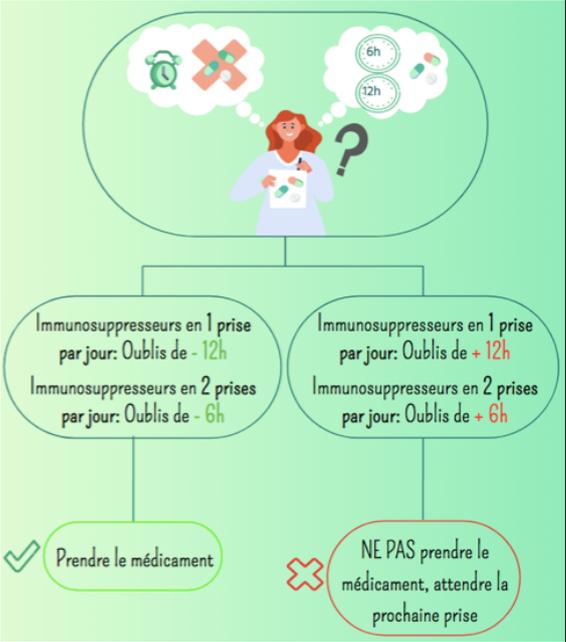
Pour les immunosuppresseurs à **2 prises par jour**:

- Dans les 6h après l'heure de prise habituelle: prendre la dose oubliée
- Au delà des 6h après l'heure de prise habituelle: NE PAS prendre la dose oubliée et attendre la prise suivante à l'heure habituelle avec la dose habituelle

Pour les immunosuppresseurs à **1 prise par jour**:

- Dans les 12h après l'heure de prise habituelle: prendre la dose oubliée
- Au delà des 12h après l'heure de prise habituelle: NE PAS prendre la dose oubliée et attendre la prise suivante à l'heure habituelle avec la dose habituelle

=> Ne jamais rattraper un oubli en doublant la dose à la prise suivante
=> conseiller au patient de le noter sur un carnet de suivi



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

Cliquer dans la rubrique « les vomissements » dans gestion du traitement ou dans « CAT en cas de vomissements » dans les immunosuppresseurs, renvoie sur cette page

GESTION DU TRAITEMENT
Les oublis
Les vomissements
Le suivi biologique
Les règles d'or
Promotion à l'adhésion au traitement

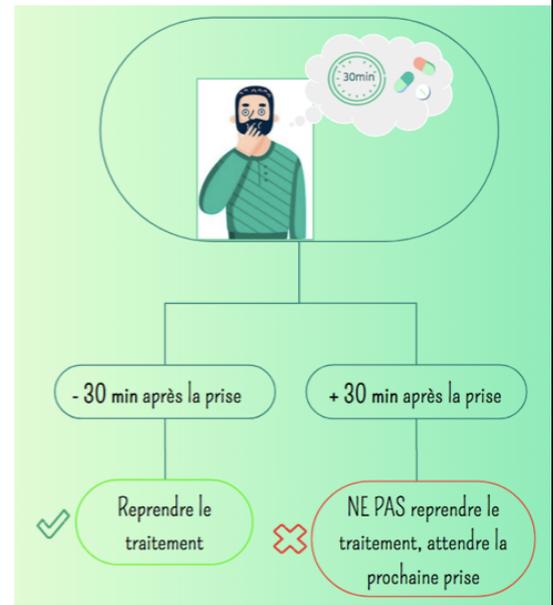
Les vomissements

En cas de vomissement:

- **moins de 30 min** après la prise de l'immunosuppresseur: reprendre le médicament
- **plus de 30 min** après la prise de l'immunosuppresseur: ne pas reprendre le médicament et continuer le traitement normalement (ne pas modifier la dose suivante).

=> Ne jamais rattraper un oubli en doublant la dose à la prise suivante

=> conseiller au patient de le noter sur un carnet de suivi



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

GESTION DU TRAITEMENT
Les oublis
Les vomissements
Le suivi biologique
Les règles d'or
Promotion à l'adhésion au traitement

Le suivi biologique

- Taux sanguin d'immunosuppresseur trop élevé = risque d'apparition d'effets indésirables
- Taux sanguin d'immunosuppresseur trop bas = risque de rejet de l'organe transplanté



- Efficacité thérapeutique

Dosage sanguin des résiduelles:

- Juste **avant** la prise du matin. Il est important que le patient sache qu'il doit attendre le prélèvement avant de prendre sa dose.

Prise du médicament:

- Tacrolimus (Advagraf®, Envarsus®, Prograf®, Adoport®, Modigraf®, Conféropo®),
- Sirolimus (Rapamune®) et Everolimus (Certican®),
- Azathioprine (Imurel®)

Dosage sanguin des résiduelles ou 2h post-prise:

- Juste **avant** la prise du matin ou 2h **après**



Prise du médicament:

- Ciclosporine (Néoral®)



La fréquence de dosage et les objectifs de taux résiduels sont différents selon la molécule, les éventuelles associations et de l'ancienneté de la greffe. L'équipe de transplantation informera le patient des modifications de posologies à effectuer selon les résultats sanguins

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

GESTION DU TRAITEMENT

Les oublis

Les vomissements

Le suivi biologique

Les règles d'or

Promotion à l'adhésion au traitement

Cliquer rubrique « Les 3 indispensables »,
ramène sur cette page

professionnel de santé à prévenir

Les règles d'or



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

GESTION DU TRAITEMENT

Les oublis

Les vomissements

Le suivi biologique

Les règles d'or

Promotion à l'adhésion au traitement

Cliquer dans rubrique « Promotion à
l'adhésion au traitement », ramène sur
cette page

Promotion de l'adhésion au traitement

Il est important d'accompagner le patient afin qu'il anticipe ou qu'il sache identifier les situations pouvant conduire à un oubli ou retard dans la prise des traitements immunosuppresseurs. En effet, l'irrégularité des taux plasmatiques augmente le risque de rejet.

Dès le retour à domicile, il peut être conseillé au patient +/- entourage:

- L'utilisation d'un **pilulier adapté**
- Un **plan de prise** de ses traitements
- De **préparer par la pharmacie un pilulier** en cas de difficultés
- L'utilisation d'**applications mobile / alarmes** pour les rappels de prises

Il peut être également rappelé les **principales règles hygiéno-diététiques** à suivre

Pour le suivi de l'adhésion au traitement, il peut être proposé:

- Une **actualisation du plan de prise** de ses traitements lors du changement d'ordonnance
- Conseiller au patient de **noter ses oublis/retard de prises dans un carnet afin d'identifier plus facilement les causes/ freins à l'origine des oublis.**
- **Conseiller d'inciter le patient** à anticiper le renouvellement de son ordonnance

[Accueil](#)[La transplantation](#)[Le traitement](#)[Mesures
hygiéno-diététiques](#)[Conseils à
l'officine](#)[Contact / Autres
informations](#)

Les Mesures hygiéno-diététiques

Afin de **lutter contre le risque infectieux**, différentes **mesures hygiéno-diététiques** (MHD) doivent être mises en place après la transplantation, notamment durant les premiers mois.

A ces MHD doivent être associées des traitements anti-infectieux visant à limiter la survenue de complications, de problèmes de cicatrifications.. à distance de la greffe.

Cliquer sur cette rubrique renvoie à la page d'accueil des « prophylaxie anti-infectieuse »

Cliquer sur chaque rubrique renvoie à la page correspondante

Traitement anti infectieux



Règles d'hygiène



Règles diététiques



Vaccination



Cicatrisation

[Accueil](#)[La transplantation](#)[Le traitement](#)[Mesures
hygiéno-diététiques](#)[Conseils à
l'officine](#)[Contact / Autres
informations](#)

Lorsque l'on clique sur l'encadré de la page précédente « règles d'hygiène » sur la page d'accueil, on arrive sur cette page

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES
- Traitement anti- infectieux
- Règles d'hygiène
• Risque de Tétanos
• Risque de Toxoplasmose
• Règle générale
- Règles diététiques:
• 6 mois post-greffe
• Contre indication à vie
- Vaccination
- Cicatrisation
• Règles générales
• Activité physique
• Baignade

Lorsque l'on clique sur « animaux de compagnie » on arrive sur la page « Risque de toxoplasmose »

Lorsque l'on clique sur « jardinage », on arrive sur la page « risque de tétanos »

Lorsque que l'on clique sur « expositions au soleil et de se protéger », on arrive sur la page « protection solaire » mais la partie « conseils »

Lorsque que l'on clique sur « sevrage tabagique », on arrive sur la page « Sevrage tabagique » mais la partie « conseils »

Règles d'hygiène



Durant les 3 premiers mois suivant la greffe, il est conseillé aux patients greffés de:

- **porter un masque** dans les zones de forte affluence (supermarché, centre commercial...) ainsi que lors de contact avec des personnes souffrants d'infections contagieuses (pharmacie...)
- **avoir une hygiène rigoureuse des mains** (solution hydro-alcoolique et lavage régulier)
- **Limiter l'exposition au soleil et se protéger**, en raison du risque accru de développer des cancers cutanés
- **Avoir une hydratation suffisante** au cours de la journée: minimum 1,5L l'eau par jour, voir plus en cas d'activités physiques ou de fortes chaleurs.
- **Proscrire la consommation de tabac** en raison du risque augmenté de **néoplasie** et de retard de cicatrisation. Conseiller au patient un **sevrage tabagique**.
- Prendre des mesures lorsque le patient possède des **animaux de compagnie**
- Prendre des mesures lors du **jardinage**



MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• **Risque de Tétanos**

• Risque de Toxoplasmose

• Règle générale

- Règles diététiques:

• 6 mois post-greffe

• Contre indication à vie

- Vaccination

- Cicatrisation

• Règles générales

• Activité physique

• Baignade

Cliquer dans rubrique « Risque de Tétanos »,
ramène sur cette page

Risque de Tétanos



La manipulation de la terre lors du jardinage expose à des micro-organismes.

Il est donc nécessaire de:



- **porter des gants** qui permettront également d'éviter les **coupures** et autres plaies diverses.



- avoir sa **vaccination antitétanique** à jour.

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• Risque de Tétanos

• **Risque de Toxoplasmose**

• Règle générale

- Règles diététiques:

• 6 mois post-greffe

• Contre indication à vie

- Vaccination

- Cicatrisation

• Règles générales

• Activité physique

• Baignade

Cliquer dans rubrique « Risque de
Toxoplasmose », ramène sur cette page

Risque de Toxoplasmose



Lorsque le patient transplanté possède des animaux de compagnie, il faut lui conseiller:



- une hygiène plus rigoureuse et un **lavage des mains régulier** notamment après avoir touché l'animal (chats, +++), en raison du risque de toxoplasmose.



- dans la mesure du possible de **faire nettoyer la litière par une tierce personne.**
- **traitement des animaux à jour** (vermifuges...)

Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• Risque de Tétanos

• Risque de Toxoplasmose

• **Règle générale**

- Règles diététiques:

• 6 mois post-greffe

• Contre indication à vie

- Vaccination

- Cicatrisation

• Règles générales

• Activité physique

• Baignade

Règle générale

Il faut que le patient pense à signaler à tout professionnel de santé qu'il est transplanté.

Par exemple, chez un dentiste, certains actes pourront faire l'objet de la mise en place d'un traitement antibiotique préventif.

Cliquer dans rubrique « règle générale », ramène sur cette page



Accueil

La transplantation

Le traitement

Mesures
hygiéno-diététiques

Conseils à
l'officine

Contact / Autres
informations

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• Risque de Tétanos

• Risque de Toxoplasmose

• Règle générale

- Règles diététiques:

• **6 mois post-greffe**

• Contre indication à vie

- Vaccination

- Cicatrisation

• Règles générales

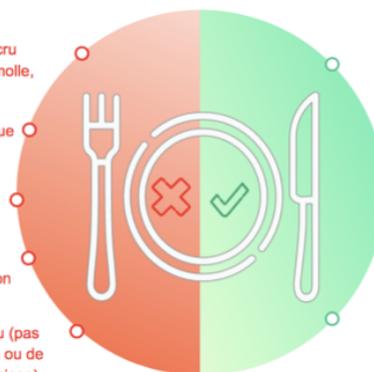
• Activité physique

• Baignade

Règles diététiques

Durant les **6 premiers mois post greffe**, la régime est similaire à celui de la femme enceinte:

- produits laitiers au lait cru (fromage frais, à pâte molle, non pasteurisé)
- viande saignante ou crue (tartare, carpaccio..)
- charcuterie
- fruits de mer (huîtres, moules...) ou de poisson crus (sushi)
- plats à base d'oeufs crus (pas de mayonnaise maison ou de mousse au chocolat maison)



- préférer les produits au lait pasteurisé (fromage à pâte dure)
- laver les fruits et les légumes systématiquement
- peler les fruits et légumes dans la mesure du possible.

Cliquer dans rubrique « règles diététiques » ou dans « 6 mois post greffe » ramène sur cette page

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux
- Règles d'hygiène
• Risque de Tétanos
• Risque de Toxoplasmose
• Règle générale
- Règles diététiques:
• 6 mois post-greffe
• Contre indications à vie
- Vaccination
- Cicatrisation
• Règles générales
• Activité physique
• Baignade

Cliquer dans rubrique « contre indication à vie », ramène sur cette page

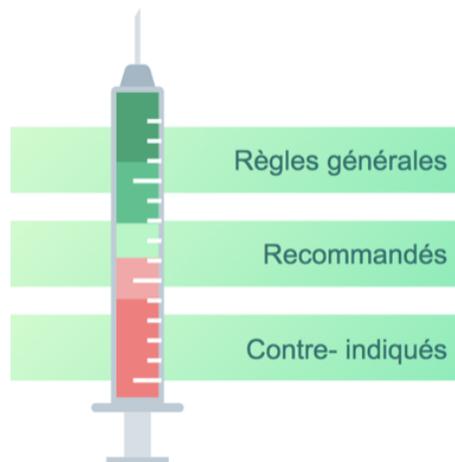


MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux
- Règles d'hygiène
• Risque de Tétanos
• Risque de Toxoplasmose
• Règle générale
- Règles diététiques:
• 6 mois post-greffe
• Contre indication à vie
- Vaccination
- Cicatrisation
• Règles générales
• Activité physique
• Baignade

Cliquer dans rubrique « vaccination » ou sur l'encadré « vaccination » de la page d'accueil des mesures hygiéno-diététiques , ramène sur cette page

Vaccination



- Dans la mesure du possible, effectuer les vaccinations et les rappels avant la greffe
- **Après la greffe:** respecter un **délais de 6 mois à 1 an** avant d'effectuer les vaccins recommandés
- **Grippe saisonnière:** Tous les ans
- **Pneumocoque:** Tous les 3-5 ans
- **Covid-19:** Selon les recommandations en vigueur
- **Vaccination de l'entourage** à jour + grippe et Covid-19
- **Vaccins vivants atténués:** ROR, Varicelle, Zona, BCG, Fièvre jaune, Virus gastro-entérite, Grippe voie nasale, Dengue, vaccin oral contre la poliomyélite

<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• Risque de Tétanos

• Risque de Toxoplasmose

• Règle générale

- Règles diététiques:

• 6 mois post-greffe

• Contre indication à vie

- Vaccination

- **Cicatrisation**

• **Règles générales**

• Activité physique

• Baignade

Cliquer dans rubrique « cicatrisation » ou dans « règles générales », ramène sur cette page

Cicatrisation: Règles générales



- Lors des 3 premiers mois post greffe, il est **déconseiller de porter des charges de plus de 3kg** en raison du risque d'éventration. (Attention aux **pac**, d'eaux minérales, laits lors des courses)



- En cas de coupure, laver avec de l'eau et du savon, désinfecter et surveiller l'évolution de la plaie. La cicatrisation peut être plus longue à cause des immunosuppresseurs.

MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES

- Traitement anti- infectieux

- Règles d'hygiène

• Risque de Tétanos

• Risque de Toxoplasmose

• Règle générale

- Règles diététiques:

• 6 mois post-greffe

• Contre indication à vie

- Vaccination

- **Cicatrisation**

• **Règles générales**

• **Activité physique**

• Baignade

Cliquer dans rubrique « activité physique », ramène sur cette page

Cicatrisation: Activité physique

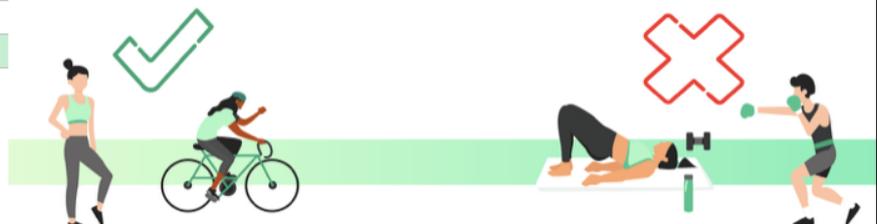


Il est recommandé de pratiquer une **activité physique adaptée et régulière**

Elle va permettre de **réguler la prise de poids** qui peut être induite par les corticoïdes et contribue au **bien être**.

Toutefois, afin de ne pas entraver la cicatrisation durant les premiers mois, la pratique de **sports à risque traumatique** tel que le rugby, l'équitation, la boxe.... sont à **éviter**. C'est également le cas des sports **sollicitant les muscles de la ceinture abdominale** tels que le fitness, la musculation...

Dans un premier temps, on conseillera plutôt la pratique de la **marche à pied, du vélo**.



MESURES HYGINÉO-DIÉTÉTIQUES
- Traitement anti- infectieux
- Règles d'hygiène
• Risque de Tétanos
• Risque de Toxoplasmose
• Règle générale
- Règles diététiques:
• 6 mois post-greffe
• Contre indication à vie
- Vaccination
- Cicatrisation
• Règles générales
• Activité physique
• Baignade

Cicatrisation: Baignade



Durant les 3 premiers mois, en raison d'un risque infectieux important, il est fortement déconseillé d'effectuer des :

- baignades prolongées
- baignade en piscine
- baignade en mer, lac



Cliquer dans rubrique « Baignade », ramène sur cette page

Conseils à l'officine



CONSEILS À L'OFFICINE

Que faire en cas de fièvre ?

- Signes d'alertes rénales
- Signes d'alertes hépatiques

Que faire en cas de douleurs ?

Que faire en cas de troubles digestifs ?

- Diarrhées
- Constipation

Que faire en cas de problème ORL ?

Greffe et protection solaire

Greffe et voyage

Greffe et grossesse

Greffe et tabac

Cliquer dans rubrique « Que faire en cas de fièvre ? », ramène sur cette page

Que faire en cas de fièvre ?

TOUT PATIENT TRANSPLANTÉ PRÉSENTANT UNE FIÈVRE > 38,5°C doit se rapprocher de son centre de greffe rapidement.

En effet, la fièvre constitue un des **signes d'alertes** qui nécessite un avis médical urgent.

La présence d'un de ces signes ne fait donc **pas l'objet d'une prise en charge à l'officine.**



38,5°C



Il faudrait pouvoir cliquer sur le logo du foie ou du rein pour être redirigé ensuite sur une des 2 pages suivantes correspondantes

Connaître les signes d'alertes :

Transplanté rénal



Transplanté hépatique



CONSEILS À L'OFFICINE

Que faire en cas de fièvre ?

- **Signes d'alertes rénales**
- Signes d'alertes hépatiques

Que faire en cas de douleurs ?

Que faire en cas de troubles digestifs ?

- Diarrhées
- Constipation

Que faire en cas de problème ORL ?

Greffe et protection solaire

Greffe et voyage

Greffe et grossesse

Greffe et tabac

Cliquer dans rubrique « Signes d'alertes rénales » ou sur le rein sur la page précédente, amène sur cette page

Signes d'alertes rénales



Chez le patient transplanté rénal, les signes d'alertes sont:



Fièvre

Prise de poids brutale et inexplicée

Augmentation de la tension artérielle

Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume

Diminution de la quantité des urines, brûlures en urinant, sang dans les urines, urines nauséabondes

Oedèmes des membres inférieurs

Il est important de savoir repérer ces signes afin de rapidement les signaler au centre de greffe.

Conseiller un auto-tensiomètre ainsi qu'un thermomètre chez les patients greffés afin qu'ils identifient une élévation anormale

CONSEILS À L'OFFICINE

Que faire en cas de fièvre ?

- Signes d'alertes rénales

- **Signes d'alertes hépatiques**

Que faire en cas de douleurs ?

Que faire en cas de troubles digestifs ?

- Diarrhées

- Constipation

Que faire en cas de problème ORL ?

Greffe et protection solaire

Greffe et voyage

Greffe et grossesse

Greffe et tabac

Cliquer dans rubrique « Signes d'alertes hépatiques » ou sur le foie sur la page précédente, amène sur cette page

Signes d'alertes hépatiques



Chez le patient transplanté hépatique, les signes d'alertes sont:



Fièvre

Prise de poids brutale et inexpliquée

Modification du teint et de la couleur des conjonctives (ex: blanc de l'oeil qui jaunit)

Douleurs abdominales, greffon dur, augmenté de volume

Selles décolorées, urines orangées

Oedèmes des membres inférieurs

Il est important de savoir repérer ces signes afin de rapidement les signaler au centre de greffe.

Conseiller un auto-tensiomètre ainsi qu'un thermomètre chez les patients greffés afin qu'ils identifient une élévation anormale

CONSEILS À L'OFFICINE

Que faire en cas de fièvre ?

- Signes d'alertes rénales

- Signes d'alertes hépatiques

Que faire en cas de douleurs ?

Que faire en cas de troubles digestifs ?

- **Diarrhées**

- Constipation

Que faire en cas de problème ORL ?

Greffe et protection solaire

Greffe et voyage

Greffe et grossesse

Greffe et tabac

Prise en charge de la diarrhée à l'officine



1- Mesures diététiques



Le risque principal est la déshydratation:

Conseiller un **apport hydrique suffisant pour compenser les pertes d'eau et de sodium** (eau plate, infusions, bouillon de légumes). L'apport de sel est indispensable par l'alimentation, saler les plats, l'eau...



PRIVILEGIER: féculents (riz, pâtes, pommes de terre salées...), **yaourts** (ferments lactiques), **compote de coing, viandes maigres.**



EVITER: lait, légumes (sauf carotte cuite), fruits (sauf pomme, banane), **graisses et boissons gazeuses.**



2- Traitements médicamenteux

Antisécrétoires intestinaux: Racécadotril (Tiorfast): 1 gélule d'emblée puis 1 gélule 3 fois par jour avant les repas principaux. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, sans effet sur la sécrétion basale. Il n'entraîne pas de constipation.

Ralentisseur du transit: Lopéramide (Imodium): 2 gélules, puis 1 gélule à chaque selle non moulée sans dépasser 8j. Il va favoriser la réabsorption d'eau. Il y a un risque de constipation secondaire.

Adsorbant intestinal: Smecta: 1 sachet d'emblée puis 1 sachet à chaque selle non moulée, sans dépasser 6j. C'est une argile qui va absorber les toxines et former un pansement gastro-intestinal. **ATTENTION, il diminue l'absorption des autres médicaments, il est donc à prendre 2h avant ou 2h après.**

Greffe et protection solaire

CONSEILS À L'OFFICINE
Que faire en cas de fièvre ?
• Signes d'alertes rénales
• Signes d'alertes hépatiques
Que faire en cas de douleurs ?
• Diarrhées
• Constipation
Que faire en cas de problème ORL ?
Greffe et protection solaire
Greffe et voyage
Greffe et grossesse
Greffe et tabac

Afin de prévenir le rejet de l'organe transplanté, les immunosuppresseurs affaiblissent le système immunitaire, notamment au niveau de la peau. Par conséquent, ils entraînent une sensibilité accrue aux UV, ainsi qu'une augmentation du risque d'apparition de cancers cutanés. Il est donc indispensable de se protéger quel que soit le type de peau.

Hydratation

Min 1,5L

Vêtements adaptés

Porter manches longues si possible, **chapeau, casquette, lunettes de soleil**

Dermatologue

Consultation annuelle + surveiller l'aspect de leur peau. En cas d'apparition d'un grain de beauté irréguliers/ tache suspecte, conseiller de consulter sans attendre.

Heure d'exposition

Ne pas s'exposer entre 11h et 16h, (moment où les rayonnements UV sont les plus forts)



Protection solaire

Adaptée aux personnes immunodéprimés:

- **Actinica Lotion:** Prévention des différentes formes de cancer de la peau (non mélanomes) chez les patients à haut risque. Elle contient des filtres solaires UVA et UVB hautement photostables et résistants à l'eau

- **Anthelios 100KA+ MED** (La Roche Posay) et **Sunsimed** (Avene): Prévention kératose actinique et cancer cutané.

→ **Application:** intégralité corps et visage

→ **Renouvellement:** toutes les 2h

Cabines UV

A PROSCRIRE !!!

Greffe et voyage

CONSEILS À L'OFFICINE
Que faire en cas de fièvre ?
• Signes d'alertes rénales
• Signes d'alertes hépatiques
Que faire en cas de douleurs ?
• Diarrhées
• Constipation
Que faire en cas de problème ORL ?
Greffe et protection solaire
Greffe et voyage
Greffe et grossesse
Greffe et tabac



- Effectuer une **consultation avant le départ en voyage:** vaccination adaptée, prophylaxie anti-infectieuse, faisabilité

- Penser à **décaler les horaires de prises** en cas de décalage horaire

- Vérifier que l'**assurance** couvre les frais médicaux et un éventuel rapatriement

- Prendre la totalité de son **traitement en cabine** dans l'avion ainsi qu'un **certificat en français et en anglais**

- Emporter la **totalité du traitement** pour la durée du voyage et **quelques jours supplémentaire** par précaution

- Emporter une **ordonnance** datant de moins de 6 mois, sa **carte de transplanté** et une **dose d'immunosuppresseurs** toujours sur soi



BIBLIOGRAPHIE

1. Cassuto E. L'observance en transplantation rénale [Internet]. Renaloo. 2009 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://renaloo.com/observance-en-transplantation-renale/>
2. Pourrat X, Bonneau A, Monchaud C. Parcours de soins du patient transplanté d'organe solide. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2021;60(605):31-5.
3. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique-0>
4. Kazes I, Béchade C, Lobbedez T, Couchoud C, Lassalle M. Incidence de la maladie rénale chronique stade 5 traitée par suppléance et contexte d'initiation de la dialyse. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2022;18(5):18/5S-e9-18/5S-e14.
5. Prezelin-Reydit M, Lobbedez T, Lassalle M. REIN : un outil au service de l'accès à la greffe. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2022;18(5):18/5S-e30-18/5S-e35.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
7. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation*. oct 2011;11(10):2093-109.
8. Ayav C, Raffray M, Béchade C, Couchoud C. REIN : un outil au service des patients. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2022;18(5):18/5S-e44-18/5S-e48.
9. Jais JP, Lobbedez T, Couchoud C. Mortalité des patients avec une maladie rénale chronique stade 5 traités par suppléance. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2022;18(5):18/5S-e25-18/5S-e29.
10. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 15 mars 2004;77(5):769.
11. Johanna R. Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. 27 mars 2013; Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20070276/20137MSP569/fichier/569F.pdf>
12. Anglicheau D, Tinel C, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, et al. Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. *Néphrologie & Thérapeutique*. nov 2019;15(6):469-84.
13. Moulin B, Peraldi MN. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. 8^e éd. 2018. 432 p.
14. Joëlle AV. Haute Autorité de santé. 2015; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf
15. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. *La Presse Médicale*. déc 2007;36(12):1829-34.
16. INSERM. Inserm. 2017 [cité 16 nov 2023]. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>

17. rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf
18. SNFGE, H. Joubert. Transplantation hépatique (greffe du foie) [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/transplantation-hepatique-greffe-du-foie>
19. Coilly A. Transplantation hépatique : quand y penser ? 2023; Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Mode%CC%80le-247_023_COILLY.pdf
20. Coilly A. Indications de transplantation hépatique pour hépatites virales. 2018; Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/025_030_Coilly.pdf
21. COLLIOU E. Transplantation hépatique et fonction rénale : méthodes d'évaluation en pré-greffe et devenir en post-greffe [Internet]. UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER; 2019. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2861/1/2019TOU31585.pdf>
22. H. Joubert, SNFGE. Cholangite sclérosante primitive [Internet]. 2019 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cholangite-sclerosante-primitive>
23. Marchal S. Prise en charge par le pharmacien d'officine du patient transplanté. 30 avr 2009; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734003/document>
24. Ichaï P. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2017 [cité 16 nov 2023]. L'Hépatite Fulminante. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>
25. Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, Sanchez-Cabus S, Vibert E, Adam R, et al. Repeat liver retransplantation: rationale and outcomes. *Clinical Transplantation*. 2016;30(3):312-9.
26. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2017 [cité 16 nov 2023]. Bilan Pré-Greffe. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/transplantation-greffe-foie/bilan-pre-greffe.html>
27. Institut national du cancer. Greffe de foie - Cancer du foie [Internet]. 2023 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Greffe-de-foie>
28. Agence de la biomédecine. Guide du Score Foie. 8 avr 2019; Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_foie_v3.pdf
29. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. 2023 [cité 16 nov 2023]. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
30. Agence de la biomédecine. Guide du Score Rein. 8 déc 2020; Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_rein_v1.pdf
31. ANSM. RCP Azathioprine [Internet]. 2015 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0257376.htm>
32. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 16 nov 2023]. Attente de la Greffe. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/transplantation-greffe-foie/liste-attente-greffe.html>
33. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 16 nov 2023]. Le Jour de la Greffe. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/transplantation-greffe-foie/jour-de-la-greffe.html>

34. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High Survival Rates of Kidney Transplants from Spousal and Living Unrelated Donors. *N Engl J Med*. 10 août 1995;333(6):333-6.
35. Agence de biomédecine. Don d'organes.fr. 2016 [cité 20 nov 2023]. Quelles sont les étapes du don jusqu'à la greffe ? Disponible sur: <https://www.dondorganes.fr/questions/21/quelles-sont-les-%C3%A9tapes-du-don-jusqu%3%A0-la-greffe>
36. La greffe du foie [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ouest-transplant.org/foie.html>
37. Anesthesie_et_reanimation_en_chirurgie_hepatique_et_portale_y_compris_la_transplantat ion_hepatique_M-P_Dilly-F-_Ettori-J-Marty-E-Samain.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Anesthesie_et_reanimation_en_chirurgie_hepatique_et_p ortale_y_compris_la_transplantation_hepatique_M-P_Dilly-F-_Ettori-J-Marty-E-Samain.pdf
38. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 16 nov 2023]. L'opération du patient receveur. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/interventions/la-greffe/loperation-du-patient-reveur.html>
39. Weiss E, Restoux A, Paugam-Burtz C. Anesthésie-réanimation en transplantation hépatique. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. avr 2019;23(2):56-64.
40. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie & Thérapeutique*. févr 2011;7(1):18-26.
41. Les greffes ABO incompatibles arrivent en France [Internet]. Renaloo. 2023 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://renaloo.com/les-greffes-abo-incompatibles-arrivent-en-france/>
42. BONNEAU A. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient transplanté [Internet]. Université de Limoges; 2019. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/aeaa331d-ba65-4cea-8fd1-f0798959507f/blobholder:0/P20193337.pdf>
43. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2008;66(2):102-14.
44. Vásquez-Montoya GA, Danobeitia JS, Fernández LA, Hernández-Ortiz JP. Computational immuno-biology for organ transplantation and regenerative medicine. *Transplantation Reviews*. oct 2016;30(4):235-46.
45. Bonneau A, Belaiche S, Monchaud C. Rôle des immunosuppresseurs dans le succès d'une greffe d'organe. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2021;60(605):21-5.
46. Bignon DJD. Compatibilité HLA et Cross-Match pré-greffe. juin 2000; Disponible sur: https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/63_template.pdf
47. CHU de Liège. Organes - Les reins - Les bases immunologiques de la transplantation rénale - Transplantation.be [Internet]. 2023 [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.transplantation.be/organes/les-reins/les-bases-immunologiques-de-la-transplantation-renale>
48. Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. 2023 [cité 16 nov 2023]. Immunosuppresseurs : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points->

essentiels

49. Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. 2023 [cité 16 nov 2023]. Anticalcineurine. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
50. ADVAGRAF LP 0,5MG GELULE - Monographie spécialité [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22133&info=CLASS>
51. ANSM. RCP Ciclosporine [Internet]. 2014 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243736.htm>
52. modigraf-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/modigraf-epar-product-information_fr.pdf
53. ANSM. RCP Adoport [Internet]. 2013 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221898.htm>
54. ANSM. RCP Prograf [Internet]. 2019 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0345381.htm>
55. envarsus-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_fr.pdf
56. advagraf-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_fr.pdf
57. ANSM. RCP Myfortic [Internet]. 2013 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224055.htm>
58. ANSM. RCP Cellcept [Internet]. 2016 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277724.htm>
59. rapamune-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_fr.pdf
60. ANSM. RCP Certican [Internet]. 2013 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219150.htm>
61. Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. 2018 [cité 16 nov 2023]. *Corticoïdes : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels?highlight=WyJjb3J0aWNvXHUwMGVmZGVzII0=>
62. ANSM. RCP cortancyl [Internet]. 2011 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187371.htm>
63. ANSM. RCP Néoral [Internet]. 2011 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
64. Lavillegrand JR, Zafrani L, Venot M, Canet E, Bigé N. Complications infectieuses graves chez le transplanté rénal en réanimation. Lavoisier; 2016.

65. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. mai 2014;23(3):317-26.
66. Weclawiak H, Mengelle C, Ould Mohamed A, Izopet J, Rostaing L, Kamar N. Effets du cytomégalovirus en transplantation et place de la prophylaxie antivirale. *Néphrologie & Thérapeutique*. nov 2010;6(6):505-12.
67. Mourad G, Garrigue V, Delmas S, Szwarc I, Deleuze S, Bismuth J, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC - Néphrologie*. nov 2005;2(4):158-81.
68. Bonneau A, Labadens I, Monchaud C. Accompagnement postgreffe à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2021;60(605):36-40.
69. Bonneau A, Labadens I, Monchaud C. Accompagnement postgreffe à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2021;60(605):36-40.
70. [memoire_das_etp_imane_iraqi.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/endocrinologie_diabetologie_hypertension_et_nutrition/memoire_das_etp_imane_iraqi.pdf) [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/endocrinologie_diabetologie_hypertension_et_nutrition/memoire_das_etp_imane_iraqi.pdf
71. Rabiller J, Clere N, Onno C. Rendre le patient transplanté rénal acteur de sa santé. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2019;58(584):33-8.
72. Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. Evaluation de l'apport d'une consultation de pharmacie sur les connaissances des patients transplantés hépatiques. *Therapies*. juill 2003;58(4):305-11.
73. [pilly-2023-item-147.pdf](https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-147.pdf) [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-147.pdf>
74. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 16 nov 2023]. Douleur. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/douleur>
75. Belon JP, Guerriaud M. *Conseils à l'officine: Le pharmacien prescripteur*. 8ème. elsevier masson; 2016. 522 p.
76. Bontemps F. *Le conseil à l'officine dans la poche*. 12ème. Le moniteur des pharmacies; 2020. 152 p. (Pro-Offina).
77. Soleil [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/soleil.info>
78. Stéphanie D. UTILISATION DU MYCOPHÉNOLATE PARMI LES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE ENTRE 2010 ET 2017. 13 sept 2019; Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/3400/1/2019TOU32035.pdf>
79. Kallel H, Kossai I, Kacem I, Mondher H, Romdhane B, Jamelleddine M. Grossesse et transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. sept 2016;12(5):394.
80. Revaux A, Bernuau J, Ceccaldi PF, Luton D, Ducarme G. Transplantation hépatique et grossesse. *La Presse Médicale*. nov 2010;39(11):1143-9.
81. Bally S, Caillard S, Moulin B. Prévention des pathologies du voyageur chez le transplanté rénal. *Néphrologie & Thérapeutique*. juill 2009;5(4):265-79.

82. calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf
83. La délivrance de médicaments pour un long séjour à l'étranger [Internet]. Sante-pratique-paris. 2022 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/medicament/depart-etranger-delivrance-medicaments-superieure-1-mois/>
84. Test de Fagerström.
85. Le Maitre B. Prise en charge de L'ARRÊT DU TABAC CONSEILLER ET ACCOMPAGNER RÔLE DU PHARMACIEN. 2019.
86. Talavera-Pons S, Jury F, Mulliez A, Lamblin G, Laurent D, Abergel A, et al. Le patient greffé hépatique à l'officine : analyse des besoins des pharmaciens pour optimiser le relais hôpital-ville. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. mars 2017;52(1):58-63.

**OPTIMISATION DU LIEN VILLE HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT
TRANSPLANTÉ RÉNAL OU HÉPATIQUE : ÉLABORATION D'OUTILS SUR LA PRISE EN CHARGE DU
PATIENT TRANSPLANTÉ À L'ATTENTION DES PHARMACIENS D'OFFICINE**

RESUME en français

Une meilleure connaissance du fonctionnement du système immunitaire et la mise au point de thérapeutiques immunosuppressives efficaces ont changé considérablement le pronostic des patients transplantés rénaux ou hépatiques.

En parallèle de ces avancées, l'accompagnement pluri disciplinaire des patients greffés dans leur parcours de soins est essentiel. Le pharmacien y joue un rôle important notamment concernant la promotion, le suivi de l'observance aux traitements immunosuppresseurs et la vigilance sur les effets indésirables et risques d'interactions médicamenteuses.

La gestion des traitements immunosuppresseurs, considérés comme médicaments à marge thérapeutique étroite, est complexe : les posologies sont perpétuellement ajustées en fonction des signes cliniques, des données biologiques, du stade de la greffe et de l'évolution des complications.

Les principales complications liées à l'immunosuppression sont d'ordre infectieuses et tumorales, imposant un suivi rigoureux des patients et la mise en place de mesures hygiéno-diététiques spécifiques.

L'observance est fondamentale et passe par une bonne adhésion thérapeutique.

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé de premier recours pour informer, accompagner les patients greffés dans la gestion de leur traitement, les conseiller notamment lors de situations particulières (voyage, désir de grossesse...). Ils sont des acteurs clés dans la promotion de l'adhésion au traitement et donc impliqués dans la maîtrise du risque de rejet de l'organe transplanté. Il est donc nécessaire de leur fournir des outils adaptés afin d'assurer une continuité ville-hôpital et une cohérence dans la prise en charge des patients.

TITRE ET RESUME en anglais

**OPTIMIZING THE CITY-HOSPITAL LINK IN THE CARE OF KIDNEY AND LIVER TRANSPLANT
PATIENTS: DEVELOPMENT OF TOOLS FOR DISPENSING PHARMACISTS ON THE CARE OF
TRANSPLANT PATIENTS**

A better understanding of how the immune system works, and the development of effective immunosuppressive therapies, have considerably changed the prognosis of kidney and liver transplant patients.

Alongside these advances, multidisciplinary support for transplant patients is essential. Pharmacists play an important role in this, particularly in promoting and monitoring compliance with immunosuppressive treatments, and in keeping a watchful eye on adverse effects and the risk of drug interactions.

The management of immunosuppressive treatments, considered to have a narrow therapeutic margin, is complex: dosages are constantly adjusted according to clinical signs, biological data, the stage of the transplant and the evolution of complications.

The main complications linked to immunosuppression are infectious and tumoral, requiring rigorous patient monitoring and the implementation of specific hygienic and dietary measures.

Compliance is fundamental and depends on good therapeutic adherence.

Pharmacists are first-line healthcare professionals who inform and support transplant patients in managing their treatment, and advise them on special situations (travel, pregnancy, etc.). They are key players in promoting adherence to treatment and are therefore involved in controlling the risk of rejection of the transplanted organ. It is therefore essential to provide them with suitable tools to ensure continuity between city and hospital, and consistency in patient care.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Transplantation rénale et hépatique, immunosuppresseurs, lien ville-hôpital, observance, pharmacien d'officine, gestion du traitement, mesures hygiéno-diététiques, conseils à l'officine

Directeur de thèse : LABADENS Isabelle