



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 12

THESE

Présentée
à la faculté de Pharmacie
de Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 19 mai 2017

Par

Marion BARBERET

Le 18 juin 1992 à Chaumont

LE PATIENT TRANSPLANTE : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'OPTIMISATION DE SA PRISE EN CHARGE

JURY : Mme Kohli Evelyne

(Président et Directeur)

Mr Macé Florent

Mr Schmitt Antonin

Mme Fraiseau Mélanie

(Membre invité)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encouru en poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 12

THESE

Présentée
à la faculté de Pharmacie
de Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 19 mai 2017

Par

Marion BARBERET

Le 18 juin 1992 à Chaumont

LE PATIENT TRANSPLANTE : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'OPTIMISATION DE SA PRISE EN CHARGE

JURY : Mme Kohli Evelyne

(Président et Directeur)

Mr Macé Florent

Mr Schmitt Antonin

Mme Fraiseau Mélanie

(Membre invité)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2016-2017

Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAQUI Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
enzymologie
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire,

Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



NOTE

L'UFR des Sciences de Santé – Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

A ma présidente de jury et directrice de thèse, Mme Evelyne Kohli,

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail. Vos conseils, vos suggestions et votre disponibilité m'ont été très précieux et ont largement contribué à faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui. Merci également pour tous vos enseignements donnés pendant ces six années d'études. Que mon travail soit aujourd'hui le signe de ma profonde gratitude.

A mes juges, Mr Antonin Schmitt et Mr Florent Macé,

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail et d'y avoir apporté vos précieux conseils. Merci pour vos enseignements, votre implication et tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés pendant mon cursus pharmaceutique.

A ma maître de stage et juge, Mme Mélanie Fraiseau,

Merci pour ton implication pendant mon stage, pour ce projet, et pour tout ce que j'ai appris pendant mes passages à la Pharmacie du Mail. Ce fut très enrichissant et cela m'a permis de me construire professionnellement. C'est un grand honneur que tu sois présente pour ce jour si spécial.

A mes parents, Magali et Jean-Louis, et ma petite sœur, Margaux,

Merci pour tout...Vous avez toujours tout fait pour que je puisse étudier dans les meilleures conditions et vous m'avez apporté votre soutien sans faille dans tous les bons comme dans les mauvais moments. Je n'y serai jamais arrivée sans vous, ma réussite est aussi la vôtre. Je vous aime.

A celui qui partage ma vie, Simon,

Tu as une manière si particulière d'être là pour moi mais c'est ce qui te rend unique et si indispensable à mes yeux. Pour tous ces moments de bonheur passés ensemble et tous ceux à venir. Je t'aime profondément.

A mes grands parents, ma marraine et toute ma famille,

Merci de m'avoir toujours soutenue et épaulée, je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Avec tout mon amour.

A toute ma belle famille,

Merci de m'avoir si gentiment accueilli dans votre famille et de m'avoir toujours encouragée dans mes études. Je suis très heureuse de vous avoir auprès de moi.

A mes amis de la faculté, Aude, Aurélie, Alex, Bérengère, Caro, Kadder, Julie, Guigui,

Tous ces moments passés à vos côtés pendant ces 6 années resteront gravés dans ma tête et dans mon cœur. Tant de fous rires, de soirées, de merveilleux souvenirs que rien, ni même la distance, ne pourra effacer.

A mes amies de longue date, Charline et Eva,

Des années d'amitié et vous avez toujours été présentes pour moi. Pour tous ces souvenirs ensemble et ceux à venir, je vous remercie.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Mail,

Merci pour votre accueil et pour m'avoir transmis votre savoir, dès le début de mon cursus. Merci pour votre participation et votre implication dans mon projet.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Rochotte,

Merci de m'avoir si bien intégrée au sein de votre équipe, c'est un plaisir de travailler chaque jour à vos côtés.

A toi, Mémère,

C'est sûrement en partie grâce à toi que je suis là aujourd'hui, j'espère que tu es fière de moi...



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



SERMENT

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèles à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Table des matières

NOTE	4
REMERCIEMENTS.....	5
SERMENT.....	7
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
PARTIE A : LA TRANSPLANTATION EN FRANCE	14
1) ETAT DES LIEUX	14
2) ASPECTS ETHIQUES DE LA TRANSPLANTATION	16
3) DEROULEMENT DE LA GREFFE	17
3.1. <i>Circuit des greffons</i>	17
3.2. <i>Parcours du patient receveur : de l'inscription sur la liste d'attente à la greffe</i> ...	18
4) MECANISMES DE REJET	18
4.1. <i>Histocompatibilité</i>	19
4.2. <i>Différents types de rejets</i>	19
4.3. <i>Mécanismes immunologiques conduisant au rejet de greffe</i>	20
4.3.1. <i>Immunité innée</i>	20
4.3.2. <i>Immunité adaptative</i>	21
4.3.2.1. <i>Reconnaissance de l'antigène</i>	21
4.3.2.2. <i>Activation des lymphocytes T CD4+</i>	22
4.3.2.3. <i>Infiltration du greffon et destruction</i>	23
4.4. <i>Lien entre rejet et infection virale</i>	24
PARTIE B: LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.....	25
1) BIOMEDICAMENTS	25
1.1. <i>Anticorps déplétants</i>	25
1.1.1. <i>Anticorps polyclonaux</i>	25
1.1.2. <i>Anticorps monoclonaux (Anti-CD3)</i>	26
1.2. <i>Autres anticorps utilisés</i>	26
1.2.1. <i>Basiliximab SIMULECT®</i>	26
1.2.2. <i>Daclizumab ZENAPAX®</i>	27
2) TRAITEMENTS D'ENTRETIEN DISPONIBLES EN VILLE	27
2.1. <i>Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus</i>	27
2.1.1. <i>Ciclosporine NEORAL® SANDIMMUN®</i>	27
2.1.2. <i>Tacrolimus PROGRAF® MODIGRAF® ADVAGRAF®</i>	30
2.2. <i>Glucocorticoïdes</i>	33
2.3. <i>Inhibiteurs de mTOR : Sirolimus RAPAMUNE® et Evérolimus CERTICAN®</i>	34

2.4. <i>Anti métabolites : inhibition de la synthèse des acides nucléiques</i>	35
2.4.1. Azathioprine IMUREL®	35
2.4.2. Mycophénolate mofétil CELLCEPT® et mycophénolate sodique MYFORTIC®	36
3) NOUVEAUX TRAITEMENTS ET STRATEGIES D'IMMUNOSUPPRESSION	38
3.1. <i>Bélatacept NULOJIX®</i>	38
3.2. <i>Autres voies de développement</i>	38
3.3. <i>Stratégies d'immunosuppression</i>	39
3.4. <i>Prévention des complications infectieuses</i>	41
3.4.1. Infections bactériennes	42
3.4.2. Infections virales	42
3.4.3. Infections fongiques	43
3.5. <i>Prévention des complications tumorales</i>	43
4) OBSERVANCE ET CONSEILS ASSOCIES	45
4.1. <i>Observance</i>	45
4.2. <i>Conseils associés à la délivrance par le pharmacien d'officine</i>	46
4.2.1. Conseils communs à tous les immunosuppresseurs	46
4.2.2. Conseils spécifiques à chaque immunosuppresseur	47
PARTIE C : SUIVI MEDICAL ET THERAPEUTIQUE APRES LA GREFFE	48
1) FREQUENCE DES CONSULTATIONS DE SUIVI SYSTEMATIQUE	48
2) SUIVI DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	48
3) VACCINATION DU PATIENT TRANSPLANTE	49
PARTIE D: PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT	50
1) INTRODUCTION	50
2) OBJECTIFS DE L'ETUDE	50
3) MATERIEL ET METHODES	51
4) RESULTATS	53
4.1. <i>Formation de l'équipe</i>	53
4.1.1. Résultats du questionnaire sur l'état des connaissances avant la formation ...	53
4.1.2. Questionnaire sur l'état des connaissances après la formation	54
4.2. <i>Entretiens patients</i>	55
4.2.1. Patients	55
4.2.2. Analyse de l'historique médicamenteux des patients	56
4.2.3. Premier entretien	57
4.2.4. Fiche d'entretien personnalisée	59
4.3. <i>Résultats des questionnaires de satisfaction</i>	59
5) DISCUSSION	60
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES	71

Table des figures

Figure 1 : Différentes voies de reconnaissance de l'alloantigène par le lymphocyte T après une allogreffe	21
Figure 2 : Schéma simplifié de l'activation d'un lymphocyte T.....	22
Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'activation du lymphocyte T et des mécanismes impliqués dans le rejet (19)	23
Figure 4 : Mécanisme d'action de la ciclosporine.....	28
Figure 5 : Mécanisme d'action du tacrolimus	31
Figure 6 : Exemple de protocole utilisé dans les hôpitaux universitaires de Genève (44) ..	40
Figure 7 : Arbre décisionnel : conduite à tenir devant le diagnostic d'un cancer chez un patient transplanté rénal (23).....	44
Figure 8 : Histogrammes représentant les réponses des 5 membres de l'équipe sur différents thèmes du questionnaire	53
Figure 9 : Histogrammes représentant les réponses des 5 membres de l'équipe sur différents thèmes, après formation.....	55
Figure 10 : Evaluation des compétences des patients lors de l'entretien.....	58

Table des tableaux

Tableau I : Greffes par organes entre 2010 et 2011 (4).....	15
Tableau II : Interactions médicamenteuses de la ciclosporine	29
Tableau III : Interactions médicamenteuses du tacrolimus	32
Tableau IV : Interactions médicamenteuses avec le sirolimus et l'évérolimus.....	34
Tableau V : Vaccination chez les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation (61)	49

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AUC	Area under curve
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
CAM	Cell-adhesion molecules
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CYP	Cytochrome
DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
DFG	Débit de filtration glomérulaire
dTP	diphérie-tétanos-poliomyélite
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
FKBP 12	FK binding protein 12
FTY720	Fingolimod
GVHD	Graft versus host disease
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human leucocyte antigen
HPST	Hôpital-Patient-Santé-Territoire
HPV	Human papillomavirus
HSV	Herpes simplex virus
HTA	Hypertension artérielle
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IgG	immunoglobuline G
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IMPDH	Inosine monophosphate deshydrogenase
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IV	Intraveineuse
JAK	Janus kinases
LEA29Y	Bélatacept
LFA	Lymphocyte function-associated antigen
Ly T	Lymphocyte T
MAP kinases	Mitogen-activated protein kinases

MPA	Acide mycophénolique
mTOR	Mammalian target of rapamycine
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
OKT3	ORTHOCLONE
PCR	Polymerase chain reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PO	Per os
PSA	Prostate specific antigen
REIN	Réseau Epidémiologie Information Néphrologie
ROS	Reactive Oxygen Species
TCR	T cell receptors
TLR	Toll like receptors
VHA	Virus de l'hépatite A
VZV	Varicella zoster virus

Introduction

La greffe d'organes est une technique médicale de derniers recours pour des patients en phase terminale de leur maladie, ou quand il est impossible de substituer un élément artificiel à l'organe défaillant. Bien que connaissant un incroyable essor ces dernières années, c'est une pratique qui a vu le jour il y a déjà plus d'un siècle. En 1901, Karl Landsteiner décrit déjà les groupes érythrocytaires ABO, qui poseront alors les bases immunologiques de la transplantation (1). Pendant plusieurs décennies, quelques tentatives infructueuses ont été recensées, notamment en greffant des organes animaux à des patients humains, ou encore un rein humain sur l'avant-bras d'un patient. Les équipes se heurtent à un phénomène incontournable : le rejet. On comprend alors qu'il faut respecter une similitude entre les espèces de donneurs et receveurs mais aussi une identité génétique. C'est après cette découverte que la première greffe rénale a eu un succès durable, en 1954 chez des jumeaux homozygotes (1). Mais cette situation étant rare, les chercheurs ont essayé de trouver un moyen d'induire une « tolérance », en utilisant des médicaments. Ils utiliseront dans un premier temps des fortes doses de corticoïdes et l'azathioprine dans les années 60. Ce sera seulement dans les années 80 qu'on commencera à s'intéresser à un antibiotique peu efficace en tant qu'anti-infectieux : la ciclosporine. Très toxique à fortes doses, Starzl trouve la solution en l'associant elle aussi aux corticoïdes (bithérapie)(1). Dans les années qui ont suivi, les progrès ont alors été nombreux : du développement d'une solution de conservation des organes, à la technique de prélèvement multi-organes, en passant bien évidemment par les questions éthiques de la greffe. Cette révolution médicale est malheureusement entachée de quelques points négatifs comme l'insuffisance en greffons ou encore la survenue de rejet, qui pourrait fréquemment être évitée. L'objectif est de comprendre dans quelles mesures le pharmacien, spécialiste du médicament, peut contribuer à éduquer le patient, et quelle peut être sa valeur ajoutée dans le parcours de soin du patient. Après présentation du parcours suivi par le patient jusqu'à sa greffe et des différents traitements existants, le rôle du pharmacien d'officine sera approfondi et illustré par une étude menée auprès de 5 patients greffés, basée sur des entretiens pharmaceutiques.

Partie A : La transplantation en France

1) Etat des lieux

La transplantation d'organes devient au fil des décennies, une thérapeutique de plus en plus utilisée et acceptée par les populations (2). En effet, en 2015, 5746 patients ont été greffés parmi les 21464 personnes sur liste d'attente (3), alors qu'on

recensait seulement 200 greffes par an dans les années 70 (4). Ces chiffres qui ne cessent d'augmenter d'année en année traduisent un recours à la greffe de plus en plus courant : augmentation de plus de 30% des greffes en 10 ans (49198 greffes depuis 2006), tous organes confondus. Cette augmentation est expliquée par une amélioration de la qualité des pratiques, mais aussi un élargissement des indications thérapeutiques (3). En France en 2012 on pouvait compter par exemple 44 équipes médico-chirurgicales de transplantation rénale dont 27 ayant une activité pour les adultes, 7 pour les adultes et les enfants, et 10 pour les enfants uniquement (3). Le rein est l'organe le plus greffé, avec 60% des greffes réalisées en 2011, suivi par le foie (24%), le cœur (8%) et enfin le poumon (6,3%), bien que ce type de transplantation ait augmenté d'environ 40% en 5 ans. Les greffes d'intestin et de pancréas restent quant à elles, plus rares (3,4).

Tableau I : Greffes par organes entre 2010 et 2011 (4)

	Malades en attente de greffe en 2010	Malades en attente de greffe en 2011	Malades greffés en 2010	Malades greffés en 2011	Malades décédés en attente de greffe en 2011	Malades sortis de liste d'attente en 2011 (hors greffe et décès)	Porteurs d'un greffon fonctionnel le 31/12/2011
Rein	11717	12320	2892	2976	0	202	26381
Foie	2386	2462	1092	1164	135	222	10381
Cœur	767	798	356	398	60	38	4086
Poumons	449	489	244	312	17	15	1253
Pancréas	278	240	96	73	0	26	783
Cœur-Poumons	50	39	19	12	3	4	186
Intestin	28	23	9	10	1	4	36
Total	15675	16371	4708	4945	216	475	43106

Néanmoins, depuis 2008, cette large progression ralentit et les inégalités en termes d'accès à la greffe émergent, notamment en fonction des régions (2,5). D'autres facteurs sont responsables de ces inégalités : le réseau REIN (Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie) (6) a publié un rapport en 2014 qui expliquait que la probabilité d'être inscrit sur la liste nationale d'attente de greffe pour la première fois avant le début de la dialyse (ce qui correspondrait à une greffe préemptive) est de 6,5% tout âge confondu. En réalité, la probabilité d'inscription sur liste d'attente, quel que soit le stade évolutif de la maladie, est fortement corrélée à l'âge, à la région mais aussi à la présence de diabète et du type de celui-ci. Ainsi, une personne ayant un diabète connu aura une probabilité moindre d'être inscrite sur la liste d'attente, et une personne de plus de 60 ans, quel que soit son statut diabétique, aura, elle aussi, un accès très limité à la greffe. Malgré

tout, au fur et à mesure des années, l'âge avancé des patients devient de moins en moins une barrière à la greffe, et le profil des donneurs se modifie indubitablement face à la pénurie d'organes (2,4,7). On se retrouve face à des donneurs dits « à critères élargis », et, pour reprendre l'exemple de la transplantation rénale, cela correspond à des donneurs de plus de 60 ans, ou entre 50 et 59 ans présentant au moins deux facteurs de risques de type antécédent d'hypertension artérielle, décès cérébro-vasculaire ou créatininémie supérieure à 130 µmol/L (2,7,8). Ce type de don serait destiné à des receveurs ayant un âge correspondant, et cela ne remettrait pas en cause la survie du greffon (8,9).

Devant l'augmentation des demandes, d'autres moyens sont développés pour augmenter le nombre de greffons disponibles, et notamment le don à partir de donneurs vivants (8,10), ou le don à partir de donneurs décédés d'arrêt cardiaque (8,11). Actuellement, environ 90% des greffons proviennent de donneurs en état de mort encéphalique, 10% sont issus de donneurs vivants et seulement 2,2% sont des dons faits après arrêt cardiaque du donneur. Ces nouveaux axes de développement de la transplantation en France font partie du Plan Greffe (2012-2016) (12) qui a d'ailleurs fixé des objectifs : 600 greffes à partir de donneurs vivants en 2016 et 750 en 2018 (2). Un autre problème reste encore très présent, c'est la perte du greffon après la transplantation, qui représente notamment plus de 1000 patients transplantés rénaux chaque année. Il y a environ 180 patients qui perdent leur greffon dans l'année qui suit la transplantation. Ceci peut être expliqué par une mauvaise qualité des greffons, certaines caractéristiques du receveur, mais parfois la mauvaise observance au traitement immunosuppresseur. Cette non-adhérence au traitement serait responsable de 20% des rejets aigus tardifs et de 16% des pertes de greffon en France (13). Ce travail vise à montrer le rôle primordial du pharmacien d'officine dans la limitation de ce phénomène, et quels sont les moyens à sa disposition pour y contribuer.

2) Aspects éthiques de la transplantation

La nécessité d'un cadre juridique au don d'organes très strict est indiscutable, pour protéger les donneurs, les receveurs et les médecins qui ne peuvent décemment pas être accusés d'atteinte délibérée à l'intégrité corporelle dans une situation où ils apportent une thérapeutique à un patient. Deux situations différentes sont à retenir : le don de son vivant et le don à partir d'une personne décédée. La loi bioéthique de juillet 1994, révisée en 2004 définit les principes éthiques du don d'organes à partir d'un donneur décédé, en France. Elle adopte la notion de consentement présumé, c'est-à-dire que toute personne est considérée comme consentante au don de ses organes et de ses tissus après sa mort, tant qu'elle n'a pas manifesté son refus durant son vivant (14). Des solutions sont en place pour permettre à chacun de faire connaître sa volonté de son vivant (carte de donneur d'organes, registre national des refus...). Jusqu'à cette année et faute de connaître la décision du défunt, les équipes médicales étaient contraintes de demander l'avis de la famille, qui, dans l'immense majorité des cas, refusait le prélèvement de peur d'aller contre la volonté de leur proche (1,7). Depuis le 1^{er} janvier 2017, un nouvel amendement de la loi Santé s'applique et durcit les conditions de refus. Le prélèvement d'organe post-mortem peut être pratiqué sur une personne majeure dès

lors qu'elle n'a pas manifesté son refus de son vivant, *via* le registre national des refus, ou par écrit. Si ce n'est pas le cas, le prélèvement pourra être pratiqué, sauf si la famille atteste de façon précise et par écrit des conditions de refus. De plus, le refus de don n'est plus forcément global : on peut maintenant décider de donner tel ou tel organe en particulier. Si c'est une personne mineure, seuls ses parents sont habilités à autoriser le don et l'on comprend parfaitement la difficulté supplémentaire de pouvoir accepter le prélèvement dans un tel contexte. Dans le cas d'un don de son vivant (seulement autorisé pour un donneur vivant majeur), la loi prévoit une information précise sur le déroulement et les risques liés au prélèvement et le consentement éclairé doit être recueilli devant un juge. La loi bioéthique n'autorisait au départ que les dons entre parents, enfants et frères et sœurs, mais depuis la révision de 2004, il est possible pour les conjoints, grands-parents, oncles, tantes, neveux et nièces, cousins germains, conjoint du père ou de la mère ou toute personne pouvant justifier de plus de deux ans de vie commune. Néanmoins il faut une autorisation par un comité d'experts indépendants, réuni par l'Agence de la Biomédecine. La révision de 2011 autorise quant à elle le don croisé d'organes intervenant en cas d'incompatibilité entre proches : deux personnes, candidates au don pour un proche mais incompatibles avec leur proche malade, s'échangent leur receveur respectif s'ils leur sont compatibles.

Excepté les dons à partir de donneurs vivants, puisqu'il s'agit en grande majorité de dons entre membres compatibles d'une même famille, l'identité du donneur ne doit en aucun cas être communiquée au receveur, et inversement. L'éthique exige un parfait anonymat du don, pour éviter les pressions susceptibles d'être exercées sur le receveur ou la famille du donneur, et des relations forcément délicates entre les deux familles. Toute rémunération pour un don d'organes ou de tissus est également interdite.

3) Déroulement de la greffe

L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif de l'état, créée par la loi Bioéthique du 6 août 2004. Elle est sous la tutelle du ministère de la Santé et exerce ses missions dans le domaine de la transplantation d'organe, de tissus et de cellules mais aussi dans celui de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaine (14). En matière de prélèvement et de greffe d'organes, elle gère la liste nationale des personnes en attente de greffe, mais aussi le registre national des refus, elle élabore les règles de répartition des greffons et assure la régulation des prélèvements, la répartition et l'attribution des transplants, elle veille à la sécurité sanitaire, évalue et analyse les résultats des greffes, et enfin, elle est en charge de promouvoir le don d'organes.

3.1. Circuit des greffons

Tout donneur potentiel doit être signalé au service de régulation et d'appui de l'Agence de biomédecine par l'équipe de coordination de prélèvement. Cette déclaration se fait par l'intermédiaire d'un logiciel informatique, *Cristal donneur*, qui permet la transmission des informations concernant les caractéristiques du donneur (âge, sexe, poids, pathologies, typage HLA, compatibilité ABO, bilan sérologique, taille de l'organe,

qualité de celui-ci etc...). En moyenne, 4 organes sont prélevés par donneur décédé, et chacun de ses organes sera proposé pour un patient en attente de greffe selon des règles strictes et bien définies. Ces règles, publiées au Journal Officiel, respectent les principes d'équité, d'éthique médicale et visent à améliorer la qualité des soins (14,15). L'important est de concilier urgence de la greffe, et utilisation optimale des greffons. Certaines règles sont communes à toutes les greffes et d'autres sont spécifiques à chaque organe. Dans tous les cas, les greffons disponibles sont proposés à plusieurs échelons : local, régional, national, voire international, et des scores calculés en fonction de critères liés au donneur, au receveur et à l'appariement donneur-receveur classent les malades par ordre de priorité à chaque fois qu'un donneur est prélevé (15). Il y a également des priorités pour les personnes dont la vie est menacée à court terme, ou encore pour les enfants (moins de 18 ans, pour des donneurs de moins de 18 ans). Les donneurs à critères élargis (âgés voire très âgés, décédés d'AVC ou ayant des pathologies athéromateuses) sont aussi évalués et proposés de la même façon, pour des receveurs de la même tranche d'âge.

3.2. Parcours du patient receveur : de l'inscription sur la liste d'attente à la greffe

La première étape du parcours des patients est l'inscription sur la liste nationale d'attente de greffe. Toute une coordination doit se mettre en place entre l'équipe médicale et le patient, c'est pourquoi le médecin de l'équipe de greffe coordonne les actions médicales et l'infirmière coordinatrice quant à elle, s'occupe de faire la liaison entre l'équipe et le patient, ce sera elle sa principale interlocutrice. Le patient est vu en consultation par différents spécialistes pour étudier l'indication à la greffe et la balance bénéfice-risque. Un bilan pré-greffe est réalisé (hygiéno-diététique, dénutrition, comorbidités et cardio-vasculaire). Ce dossier pré-greffe est centralisé dans le logiciel *Cristal receveur* (16). C'est l'infirmière coordinatrice qui expliquera au patient les différentes étapes avant la greffe, les modalités de suivi, et c'est elle qui contactera le patient quand un organe sera disponible. La greffe sera effectuée par une équipe de médecins de différentes spécialités le plus souvent et au réveil, le patient sera placé en chambre individuelle pour limiter le risque infectieux. A sa sortie, le patient doit suivre un traitement anti-rejet à vie, ainsi qu'un suivi médical très strict. Il est très important de faire comprendre au patient que la greffe n'est pas une finalité en soi, c'est son comportement post-greffe vis-à-vis du traitement et du suivi qui déterminera son retour à une vie normale. Ainsi, tous les professionnels de santé entourant le patient doivent orienter leur discours dans ce sens.

4) Mécanismes de rejet

Une transplantation réalisée entre individus génétiquement différents mais appartenant à la même espèce est une allogreffe. Bien que les techniques utilisées pour réaliser cet acte soient de plus en plus sophistiquées et documentées, un obstacle majeur reste redouté par toutes les équipes soignantes : c'est le système immunitaire du receveur, responsable du rejet du greffon en l'absence de traitement immunosuppresseur.

Le propre du système immunitaire est de faire la distinction entre le « soi » et le « non-soi », et ainsi de pouvoir nous protéger contre les virus, les bactéries, les parasites, les tumeurs qui pourraient affecter notre organisme. Il est donc aisé de comprendre qu'un greffon est immédiatement reconnu comme du « non-soi » par le système immunitaire du receveur, qui va chercher à le rejeter à tout prix. Chaque individu se distingue des autres par une combinaison particulière de molécules glycoprotéiques situées à la surface de toutes les cellules nucléées de son organisme : ce sont les antigènes d'histocompatibilité, qui jouent un rôle majeur dans le rejet (1), tout comme les antigènes du système ABO. Mais les mécanismes impliqués sont multiples (1,14,17-19) : immunité innée, immunité adaptative (réponse humorale et réponse cellulaire). La coopération étroite entre différentes cellules immunocompétentes, et divers mécanismes immunologiques induisent une réaction particulièrement intense, qu'il faut comprendre pour ajuster les thérapeutiques post-greffe.

4.1. Histocompatibilité

L'histocompatibilité représente la compatibilité entre donneur et receveur. Les antigènes d'histocompatibilité les plus importants résultent de l'expression d'une région chromosomique unique sur le chromosome 6 : c'est le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Chez l'Homme, on parle souvent d'antigènes HLA (Human Leucocyte Antigen) (1,17). D'une manière générale, plus il y aura de différences entre les molécules HLA du donneur et celles du receveur, plus le rejet du greffon sera rapide. La réponse allogénique est enclenchée par la reconnaissance de l'antigène, présenté sous la forme d'un complexe Ag-CMH par le récepteur du lymphocyte T (TCR). Il existe deux types de molécules du CMH : les molécules de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) et les molécules de classe II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) (19). Les molécules de classe I se retrouvent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, alors que les molécules de classe II ne sont exprimées que sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B ainsi que sur les lymphocytes T activés. Leur fonction principale est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD8 pour les molécules de classe I et aux lymphocytes T CD4 pour les molécules de classe II. Les molécules du CMH sont donc le point de départ de la réaction immunologique de rejet qui sera expliquée ci-après.

4.2. Différents types de rejets

On dénombre trois types de rejet en transplantation d'organes (1,14,17,18) :

- *Le rejet hyper-aigu* : Il est lié à l'action immédiate d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur et déjà présents chez le receveur au moment de la greffe. Ces anticorps peuvent être apparus antérieurement chez le receveur au cours d'une transfusion sanguine, d'une grossesse même non menée à terme, ou encore d'une précédente transplantation. Il n'existe pas de traitement pour ce type de rejet, qui survient quelques minutes à quelques heures après la revascularisation de l'organe. Le greffon se nécrose en quelques minutes et doit être retiré. Ce rejet pourrait être aussi la conséquence d'une incompatibilité du système ABO (risque de rejet augmenté de 10% à 20%). Le rejet hyper-aigu reste très rare grâce à la réalisation systématique de tests

spécifiques avant la greffe (cross-match) : c'est la stratégie de prévention du rejet d'organe, alors que le traitement immunosuppresseur prendra le relais par la suite. Le bilan pré-greffe est systématiquement réalisé chez les donneurs et chez les receveurs, pour trouver la meilleure compatibilité entre eux. Il comprend surtout le groupage érythrocytaire ABO, le typage HLA, la recherche régulière d'immunisation anti-HLA et la compatibilité lymphocytaire (18). Toutefois, des recherches sont en cours pour pouvoir un jour greffer malgré les incompatibilités entre donneurs et receveurs (20,21).

- *Le rejet aigu* : Il survient après plusieurs jours car il nécessite une immunisation vis-à-vis des antigènes du greffon. La période critique se situe dans les 4 premiers mois, avec un pic de survenue le premier mois, mais il peut survenir à tout moment si le patient arrête ou prend mal ses traitements. Il est caractérisé par la reconnaissance des antigènes du donneur par les lymphocytes T du receveur. Les lymphocytes T sont activés, ils prolifèrent et envahissent le greffon. Ils mettent en jeu l'immunité cellulaire et l'immunité humorale mais sont peu fréquents grâce aux traitements immunosuppresseurs.

- *Le rejet chronique* : Il apparaît plusieurs années après la greffe. Il est représenté par une fibrose tissulaire et une atteinte des vaisseaux artériels mais ses mécanismes sont mal connus. Fortement influencés par le nombre et la précocité des rejets aigus, par la qualité du greffon, l'âge ou les antécédents du donneur, les pathologies du receveur, il semble inévitable à long terme.

Pour mémoire, on peut juste citer un autre type de rejet, qui n'est jamais rencontré dans les greffes d'organes solides mais qui nécessite aussi l'intervention d'immunosuppresseurs : c'est la maladie du greffon contre l'hôte ou *Graft Versus Host Disease* (GVHD) (1,17). Cette réaction est rencontrée lors de greffes de cellules souches hématopoïétiques, dont elle représente une complication majeure. Ce sont, dans ce cas, les lymphocytes T du greffon qui reconnaissent les antigènes tissulaires du receveur et vont être à l'origine de lésions graves.

4.3. Mécanismes immunologiques conduisant au rejet de greffe

Les mécanismes de rejet sont très complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (qui permet de faire la différence entre l'inoffensif et le danger, grâce à une réponse précoce) et l'immunité adaptative (plus sophistiquée, qui permet de reconnaître le soi et le non-soi, avec une mise en place plus longue) (17-19).

4.3.1. Immunité innée

L'immunité innée se met en place très rapidement, il suffit en général de quelques minutes pour induire une réponse ; dans le cas de la transplantation d'organes, l'ischémie subie par le greffon lors du prélèvement et la reperfusion de celui-ci génèrent des dérivés réactifs de l'oxygène comme H_2O_2 , O_2^- , OH^- . Ces dérivés, les ROS (Reactive Oxygen Species), induisent une attaque oxydative, ce qui conduit à la libération de «molécules de danger» appelées DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) (18). Les DAMPs sont ensuite reconnus directement par les récepteurs de l'immunité innée comme les Toll-Like Receptors (TLR) présents sur les cellules dendritiques, les

macrophages, les cellules Natural Killer...Les cellules dendritiques immatures vont reconnaître les DAMPs grâce aux TLR et donc devenir matures. Elles vont alors exprimer les molécules HLA de classe II, et des molécules de costimulation telles que CD80 et CD86, et vont sécréter des cytokines. L'activation des TLR induit également la production de chimiokines et de sélectines, ce qui conduit à un environnement inflammatoire dans le parenchyme du greffon.

4.3.2. Immunité adaptative

Après l'intervention de l'immunité innée, c'est l'immunité adaptative qui intervient. La cascade de réactions se résume en 3 principales étapes : la reconnaissance de l'antigène, l'activation et la prolifération des lymphocytes par l'intermédiaire de 3 signaux, avec différenciation en d'autres cellules immunocompétentes capables de détruire les cellules étrangères, et enfin l'infiltration et la destruction du tissu greffé (14).

4.3.2.1. Reconnaissance de l'antigène

Les cellules dendritiques activées du donneur sont les principales CPA de cette étape : elles migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, tissu lymphoïde muqueux) du receveur pour y présenter les antigènes intacts du donneur aux lymphocytes T du receveur. C'est la présentation directe, qui représente 90% à 95% de la reconnaissance allogénique (18) dans la période qui suit la transplantation. Ensuite, les cellules dendritiques du receveur remplacent peu à peu les cellules dendritiques du donneur. Elles captent à leur tour les alloantigènes mais les modifient en partie : c'est l'apprêtement. Elles migrent aussi vers les tissus lymphoïdes secondaires pour présenter les peptides du donneur grâce aux molécules HLA II : c'est la présentation indirecte, qui remplace donc la présentation directe.

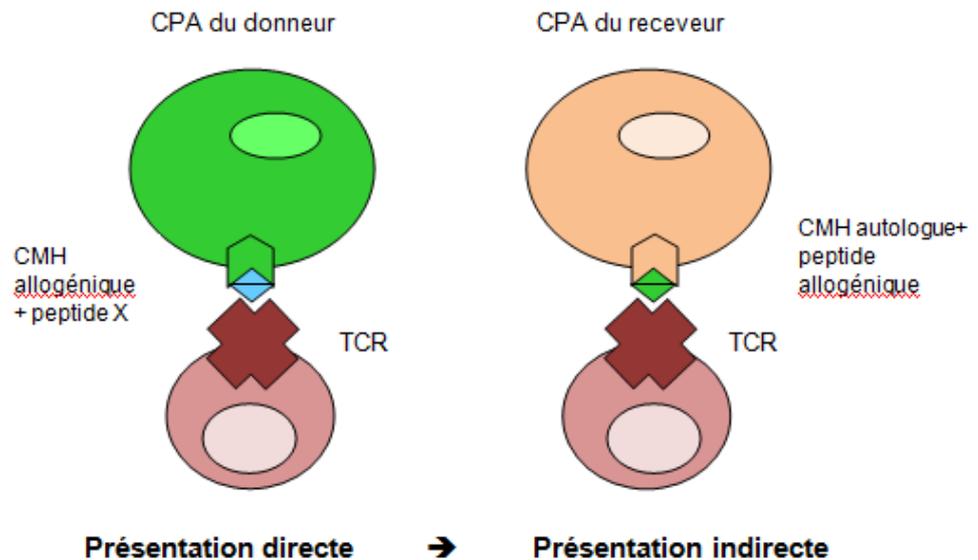


Figure 1 : Différentes voies de reconnaissance de l'alloantigène par le lymphocyte T après une allogreffe

4.3.2.2. Activation des lymphocytes T CD4+

C'est au niveau des ganglions que les cellules dendritiques vont donc rencontrer les lymphocytes T CD4+ pour leur présenter les antigènes cibles. Ces deux cellules vont interagir et former une synapse. Le premier signal débute par l'interaction TCR-CD3 du lymphocyte T avec le complexe antigène apprêté du donneur- molécule HLA II à la surface de la cellule dendritique. Au niveau du lymphocyte T, le TCR assure le rôle de reconnaissance, tandis que la molécule CD3 permet la transduction du signal. Il existe 3 voies de signalisation : la voie de la calcineurine, la voie des MAP kinases, et la voie utilisant la protéine kinase C (19). Ces voies de signalisation vont induire l'expression de l'interleukine 2, de la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (CD25). Ce signal 1 permet au lymphocyte T CD4+ de passer de la phase G0 (repos) à la phase G1 du cycle cellulaire (préparation à la multiplication). Le signal 2 ou signal de costimulation renforce le signal 1. Il est représenté par les interactions entre molécules complémentaires situées, d'une part sur le lymphocyte T (CD28), et d'autre part sur la CPA (CD80 et CD86). L'action combinée de ces deux signaux permet donc la synthèse d'IL-2 et de la chaîne α du récepteur, qui pourra alors s'associer aux chaînes β et γ exprimées de manière constitutive. Le signal 3 fait suite à la fixation de l'IL-2 sur son récepteur, ce qui permet le passage du lymphocyte T CD4+ de la phase G1 à la phase S (réplication de l'ADN) du cycle cellulaire. Cette fixation active alors une kinase, la mammalian target of rapamycine ou mTOR, qui, une fois activée, initie la traduction de l'ARNm. Enfin, la dernière étape correspond à l'étape de prolifération cellulaire (phase M), nécessitant des acides nucléiques synthétisés à partir des bases puriques et pyrimidiques grâce à une enzyme, l'inosine monophosphate déshydrogénase IMPDH (14,18,19).

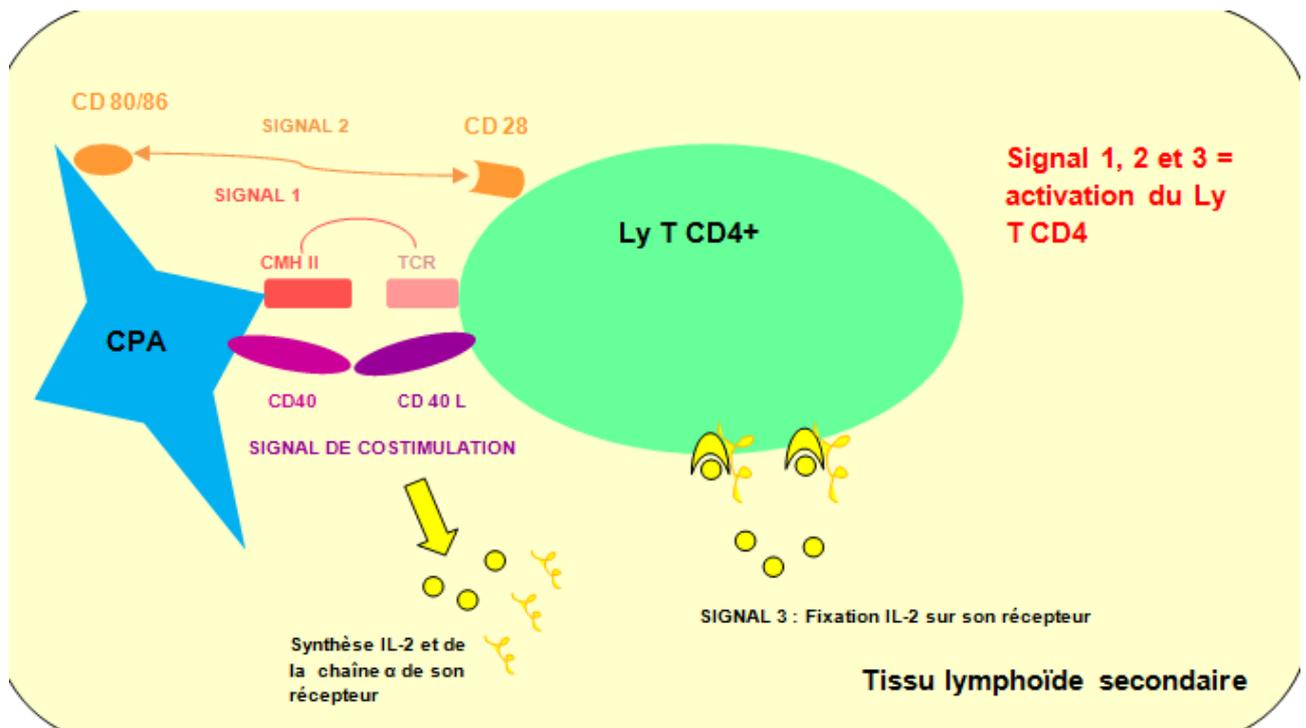


Figure 2 : Schéma simplifié de l'activation d'un lymphocyte T

4.3.2.3. Infiltration du greffon et destruction

Les cellules activées vont ensuite migrer des ganglions vers le greffon *via* la circulation sanguine, traverser la barrière endothéliale et infiltrer le greffon grâce à des chimiokines et des molécules d'adhésion cellulaire (cell-adhesion molecules CAM). Les chimiokines attirent et activent les lymphocytes, les CAM permettent l'adhésion des lymphocytes à l'endothélium vasculaire. L'infiltration se fait ensuite en 4 étapes : le roulement du lymphocyte amené par la circulation avec fixation instable de celui-ci à l'endothélium, l'activation par diverses chimiokines qui se fixent sur le lymphocytes en induisant un changement conformationnel, l'adhésion forte, puis la migration transendothéliale. Ensuite, l'agression du parenchyme du greffon se fait par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, les lymphocytes B, et d'autres cellules cytotoxiques ou inflammatoires.

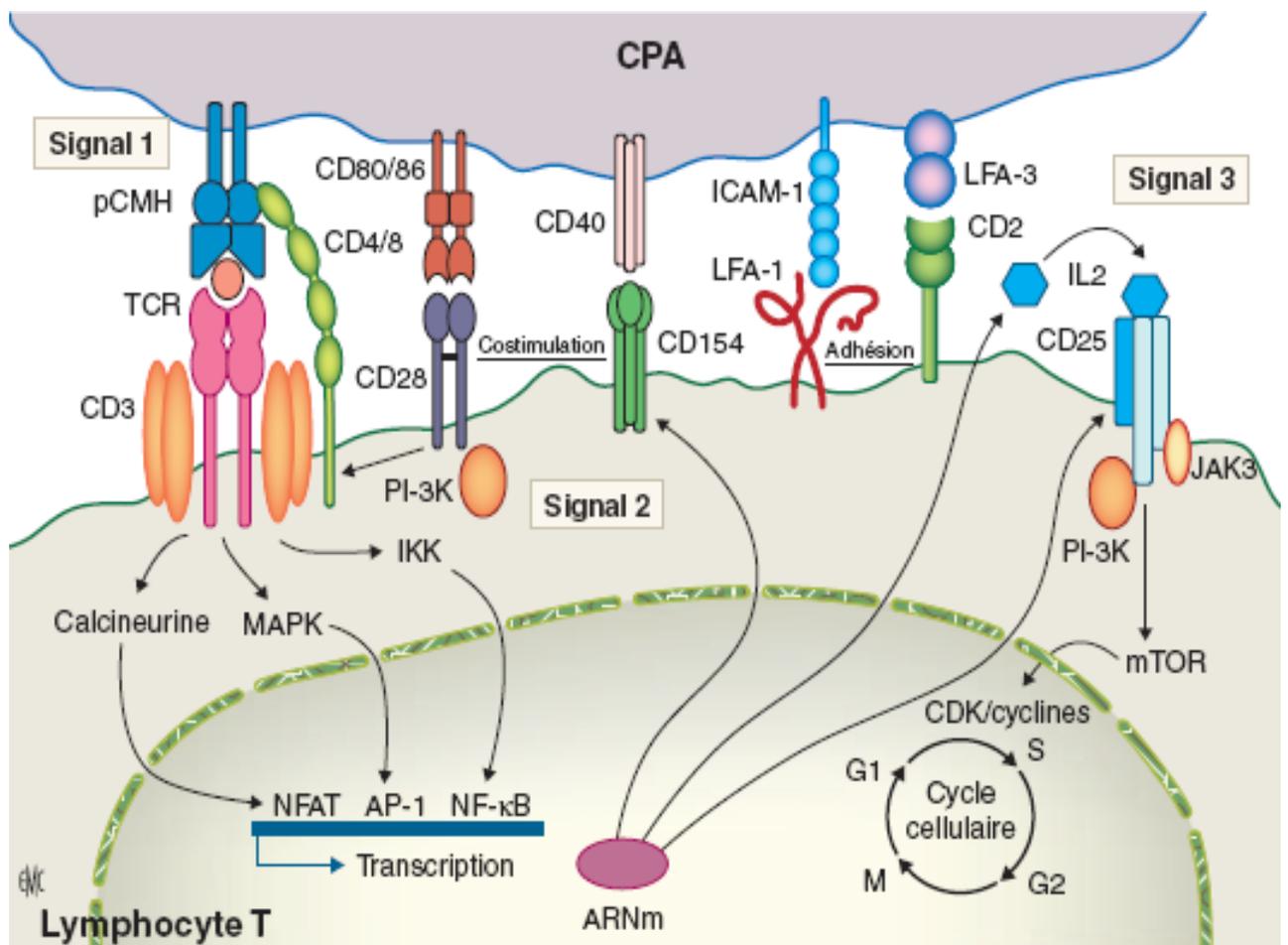


Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'activation du lymphocyte T et des mécanismes impliqués dans le rejet (19)

4.4. Lien entre rejet et infection virale

Les rejets de greffe sont maintenant bien maîtrisés dans la plupart des cas, grâce au panel étendu de molécules immunosuppressives disponibles. Cependant, ces traitements essentiels pour la survie du greffon, présentent évidemment des effets indésirables inévitables, qui seront expliqués plus en détail dans la partie suivante. Parmi eux, l'immunosuppression plus ou moins intense qui donne lieu à des infections opportunistes (pour la plupart maîtrisées grâce à des traitements prophylactiques), selon 3 périodes dites « critiques » :

- Le mois suivant la transplantation : ce sont plutôt des infections nosocomiales, post-chirurgicales, mais l'infection la plus fréquente pendant cette période est l'infection opportuniste à *Herpes Simplex Virus* (HSV) (22,23).
- Entre 2 et 6 mois après la transplantation : ce sont les infections propres à la transplantation : virales (CMV, HSV, VZV...), fongiques (*Candida*, *Aspergillus*...) bactériennes ou parasitaires. La plus fréquente est l'infection à CMV (17) (10 à 50% des patients), qui induit des effets délétères directement sur le greffon car le virus se réplique dans les cellules du greffon. Le cytomégalovirus peut donner lieu à une primo-infection dans l'enfance le plus souvent (par contact direct des muqueuses avec des excréments ou sécrétions infectieuses comme la salive, l'urine, le sang...) et parfois à une infection secondaire par réactivation du virus ou par réinfection par une nouvelle souche, surtout chez les personnes immunodéprimées. Chez les personnes immunocompétentes qui ont déjà rencontré le virus, celui-ci peut se réactiver régulièrement de manière asymptomatique mais la contagiosité reste maximale et les patients greffés sont alors des populations très à risque. Des études ont rapporté un lien entre infection à CMV et rejet de greffe, et plus particulièrement le rejet chronique. Les mécanismes impliqués sont à la fois immunologiques et non immunologiques, et il a été démontré que le nombre d'épisodes infectieux ainsi que leur précocité après transplantation sont directement corrélés à la probabilité de faire un rejet aigu mais également chronique (17,19). Le taux de séroprévalence dans la population générale est de 50% mais la transplantation entre un donneur CMV+ et un receveur CMV6 n'est pas une contre-indication
- Après 6 mois post-greffe, les patients peuvent être le siège d'infections classiques retrouvées dans la population générale (comme le virus *influenza*), en plus des infections opportunistes.

Partie B: Les traitements immunosuppresseurs

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières décennies dans la prise en charge du rejet de greffe et dans la prévention de celui-ci. Des nouvelles molécules, de plus en plus efficaces, et de plus en plus ciblées, sont arrivées sur le marché. Leur utilisation s'est aussi améliorée au fil du temps, et l'on dispose donc aujourd'hui d'un véritable arsenal thérapeutique. On distingue classiquement 3 périodes de traitement. La première semaine post-greffe est la phase d'induction, qui utilise des anticorps monoclonaux ou polyclonaux. La deuxième période est la période de maintenance pré-adaptative, qui associe plusieurs classes d'immunosuppresseurs et glucocorticoïdes, pendant 3 à 6 mois. Enfin, après 6 mois de traitement, on arrive dans la période de maintenance post adaptative, où on essaie généralement de diminuer les doses d'immunosuppresseurs pour pouvoir équilibrer la balance efficacité/toxicité et ainsi garantir au patient un rythme de vie quasiment égal à celui qu'il avait avant la maladie.

1) Biomédicaments

Les biomédicaments sont le plus souvent utilisés en traitement d'induction par voie parentérale, à l'hôpital.

1.1. Anticorps déplétants

1.1.1. Anticorps polyclonaux

Ce sont des immunoglobulines obtenues à partir de sérum de lapins (THYMOGLOBULINE[®]) ou de chevaux (LYMPHOGLOBULINE[®]), immunisés contre des lymphocytes humains (14). Il existe aussi des globulines anti-lymphocytaires de lapin (ATG-Fresenius[®]), induisant un peu moins d'effets indésirables que les sérums anti-lymphocytaires car elles sont purifiées. Dans les deux cas, leur action immunosuppressive est liée à la lympholyse et à l'inhibition de nombreuses molécules de surface des lymphocytes jouant un rôle dans l'activation et la prolifération des lymphocytes. Elles ont lieu notamment grâce à la présence, dans le sérum anti-lymphocytaire, d'anticorps dirigés contre les molécules de surface intervenant soit dans la communication intercellulaire tels que CD2, CD3, CD4, CD25..., soit dans la migration leucocytaire (intégrines et leurs ligands ICAM 1 et 3, récepteurs de chimiokines diverses...) (24). La fabrication de ces médicaments est assez complexe, avec de nombreuses étapes régies par une multitude de contrôles techniques et de contrôles qualité, portant notamment sur l'absence d'agents contaminants. On peut distinguer 4 grandes étapes : le recueil des immunoglobulines après injection de tissu humain à des lapins pour THYMOGLOBULINE[®], la purification de ces immunoglobulines, la chromatographie sur résine échangeuse d'ions pour éliminer les impuretés, et enfin une étape de précipitation pour éliminer les dernières impuretés. Les immunoglobulines purifiées sont alors pasteurisées puis lyophilisées.

Ces anticorps sont principalement utilisés en postopératoire immédiat, et jusqu'à environ J10, pour induire une immunosuppression profonde (destruction des lymphocytes T par phagocytose, activation du complément et cytotoxicité cellulaire dépendante du complément), et permettre l'introduction retardée des autres immunosuppresseurs. Ils sont aussi utilisés pour le traitement curatif du rejet aigu en particulier s'il est cortico-résistant (14,24). Des études récentes ont montré l'efficacité des anticorps polyclonaux déplétants pour les patients à risque immunologique (25). Une étude prospective randomisée a comparé un traitement par globulines anti-thymocytaires à un traitement monoclonal dirigé contre le récepteur à l'IL2 (basiliximab). Elle a montré après 12 mois de suivi que l'incidence du rejet aigu, en particulier chez les cortico-résistants, a été plus faible dans le groupe recevant des anticorps polyclonaux (respectivement 15,6% vs 25,5% $p=0,02$ et 1,4% vs 8,0% $p=0,005$) (25,26).

Les effets indésirables de ce traitement sont nombreux et redoutables (14,25,26) car ils sont la conséquence de l'introduction d'une molécule xénogénique, c'est-à-dire provenant d'une autre espèce : maladie sérique avec fièvre et arthralgies, prurit et urticaire (dépôts dans les tissus de complexes immuns), hypersensibilité, réactions allergiques... De surcroît, et par le mécanisme d'action du médicament, on se retrouve face à une lymphopénie profonde avec une sensibilité très accrue aux infections et aux tumeurs.

1.1.2. Anticorps monoclonaux (Anti-CD3)

Les biotechnologies et les connaissances en immunologie ont permis de développer des anticorps dits monoclonaux, capables de bloquer spécifiquement tel ou tel récepteur membranaire (24). Ils ont été chimérisés voire humanisés pour diminuer l'apparition d'anticorps dirigés contre eux et donc diminuer le risque de maladie sérique. Les anticorps monoclonaux anti-CD3 ont été les premiers à être utilisés en thérapie humaine. Il s'agit du muromonab-CD3 (ORTHOCLONE OKT3[®]), un anticorps de souris dirigé contre la chaîne ϵ du CD3 exprimée à la surface des lymphocytes CD3 (25,26,27). Il induit une lymphopénie par les mécanismes dépendant du fragment Fc induisant l'apoptose des cellules et bloque la fonction des lymphocytes T par un mécanisme de modulation-internalisation du complexe CD3-TCR. Il bloque en fait ce complexe en se liant à la molécule CD3, rendant impossible la transduction du signal (24).

C'est le plus puissant traitement curatif du rejet aigu en première intention découvert à ce jour. En effet, il induit une lymphopénie dans les minutes qui suivent son injection. Il a aussi été utilisé en traitement d'induction de l'immunosuppression mais son efficacité est limitée par le développement d'anticorps bloquants anti-OKT3 chez le greffé, et par ses effets indésirables d'hypersensibilité liés à l'importance de la lyse lymphocytaire. On assiste à un relargage massif de cytokines, responsable d'un syndrome clinique impressionnant, mimant un choc septique (25). C'est pourquoi ce médicament est, aujourd'hui, retiré du marché.

1.2. Autres anticorps utilisés

1.2.1. Basiliximab SIMULECT[®]

C'est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne α du récepteur de l'IL2 (CD25) exprimée à la surface des lymphocytes T activés. En le bloquant, le basiliximab empêche la liaison de l'IL2 à ce récepteur, et donc le signal de prolifération. Comme l'expression de CD25 nécessite une activation du lymphocyte T, les anticorps anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée. Ils ne bloquent pas les deux autres chaînes bêta et gamma, qui restent capables de lier l'IL2 si celle-ci est présente en forte concentration (24). L'immunosuppression n'étant pas totale, il doit forcément être associé à une autre classe médicamenteuse.

Il est utilisé pour la phase d'induction de l'immunosuppression, en postopératoire. Il diminue l'incidence des rejets aigus : il réduit de 15% en valeur absolue, le nombre de patients ayant un épisode de rejet aigu nécessitant un traitement curatif en milieu hospitalier dans les 6 mois qui suivent la transplantation rénale (28) et confère une couverture immunosuppressive importante du fait de sa longue demi-vie. En effet, il donne lieu à un rythme d'administration plus simple, comparativement aux autres produits d'indication identique : 2 perfusions courtes seulement, contre 5 avec le daclizumab par exemple, ou 1 perfusion quotidienne pendant 1 à 3 semaines avec les immunoglobulines anti-lymphocytaires.

Il a très peu d'effets indésirables (troubles digestifs, œdèmes des extrémités, HTA...), et les réactions anaphylactiques restent rares, ce qui le place loin devant les anticorps polyclonaux en termes d'utilisation.

1.2.2. Daclizumab ZENAPAX®

Cet anticorps monoclonal est tout à fait semblable au précédent, sauf qu'il est humanisé. Il agit comme antagoniste du récepteur à l'IL2, en se fixant de manière hautement spécifique à la sous-unité α de celui-ci (28). Il est aussi comparable en termes d'utilisation clinique et d'effets indésirables, mais il est administré en 5 perfusions sur 14 jours.

2) Traitements d'entretien disponibles en ville

2.1. Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

2.1.1. Ciclosporine NEORAL® SANDIMMUN®

Mécanisme d'action

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique lipophile de 11 acides aminés, extrait d'un champignon, *Tolypocladium inflatum gams* (14,25). C'est un inhibiteur du premier signal d'activation des lymphocytes. En effet, lors de la présentation de l'antigène par les molécules du CMH, une cascade de réactions est enclenchée, aboutissant à une augmentation du calcium intracellulaire. La présence de calmoduline, associée à cette forte concentration en calcium, active la calcineurine. Le rôle de la calcineurine activée est

de déphosphoryler le facteur de transcription NFAT, qui pourra ensuite aisément passer dans le noyau et induire la synthèse d'IL-2. La ciclosporine, très lipophile, va facilement passer la membrane cellulaire pour se fixer sur un récepteur intracellulaire, la cyclophiline. Ce complexe va ensuite se fixer avec une grande affinité sur le complexe calcineurine-calmoduline- Ca^{2+} , inhibant l'action de la calcineurine (14,24,25,29). La production d'IL-2 est diminuée et les lymphocytes restent bloqués en phase G0 du cycle cellulaire.

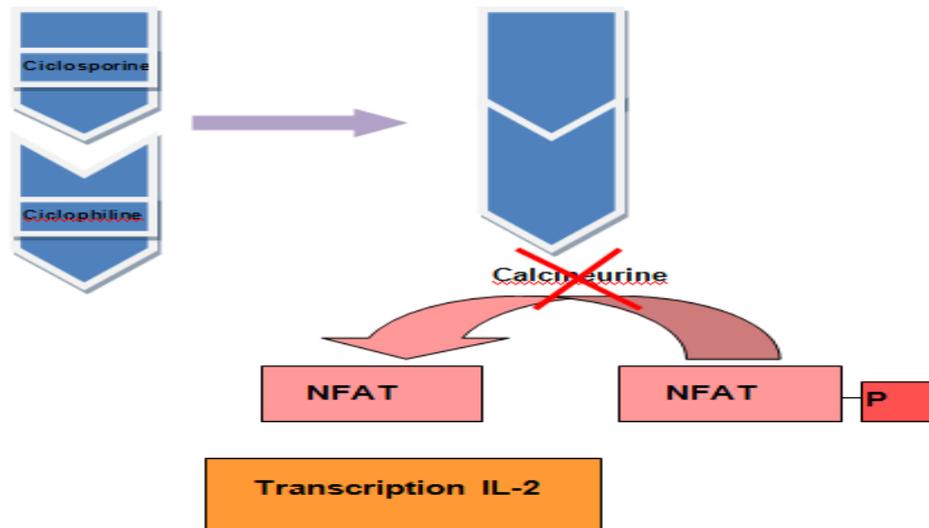


Figure 4: Mécanisme d'action de la ciclosporine

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de cette molécule est faible, avec des variabilités inter et intra-individuelles très fortes (20 à 50%), mais la forme microémulsionnée NEORAL[®] a permis de diminuer ces variabilités (14,24,30). L'alimentation retarde et diminue son absorption. Son métabolisme est fortement lié au cytochrome P450 (CYP 3A4) au niveau hépatique, ce qui explique le nombre important d'interactions médicamenteuses avec la ciclosporine. Il est important de savoir que les deux spécialités NEORAL[®] et SANDIMMUN[®] ne sont pas bioéquivalentes, elles ne peuvent donc pas se substituer l'une à l'autre. En revanche, les différentes formes galéniques d'une même spécialité sont bioéquivalentes : les deux molécules existent à la fois sous forme de capsules molles et de solutions buvables et peuvent être substituées si besoin.

Toxicité, effets indésirables

L'utilisation de la ciclosporine dès les années 80 a permis une amélioration de la survie des greffons, en comparaison aux traitements préexistants (corticoïdes et azathioprine), néanmoins, elle n'en reste pas moins dénuée de toxicité. Outre le risque de développer une infection ou un cancer secondaire à cause de son action immunosuppressive, elle est aussi responsable d'une néphrotoxicité aiguë et chronique (24,25,29-31), ce qui sera une des raisons pour laquelle on aura recours à des

associations avec plusieurs classes pharmacologiques. On retrouve aussi une hypertension artérielle chez 50 à 60% des patients, une augmentation de la cholestérolémie (67% des patients après un an de traitement), et une hyperuricémie. D'autres effets indésirables décrits peuvent être un frein à l'observance du traitement, notamment chez les jeunes adultes : hirsutisme, hyperplasie gingivale...Il convient donc de ne pas les négliger, au même titre que les autres effets indésirables.

Interactions médicamenteuses

Le métabolisme de la ciclosporine par le CYP 3A4 déconseille voire contre-indique un grand nombre de médicaments, notamment tous les inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A4/5 qui peuvent fortement influencer la concentration sanguine de ciclosporine.

Tableau II : Interactions médicamenteuses de la ciclosporine

Molécule interagissant avec la ciclosporine	Risque
Inducteurs enzymatiques du CYP 3A4/5 : millepertuis, anti-épileptiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rufinamide), antibactériens (rifabutine, rifampicine), antirétroviraux	Diminution de la concentration de ciclosporine donc diminution de l'effet immunosuppresseur
Inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4/5 : macrolides (érythromycine et autres), pristinamycine, oméprazole, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse, antifongiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)	Augmentation de la concentration de ciclosporine donc majoration de sa toxicité
Rosuvastatine CRESTOR®	Augmentation des concentrations en statines par compétition au niveau du CYP 3A4 donc majoration du risque de rhabdomyolyse ou de néphrotoxicité par diminution du métabolisme de la rosuvastatine
Aliskirène RASILEZ®	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'aliskirène et majoration de ses effets indésirables
Dabigatran PRADAXA®	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran et majoration du risque de saignement
Médicaments néphrotoxiques : aminosides, AINS, inhibiteurs de COX-2, amphotéricine B	Augmentation de la néphrotoxicité
Diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium	Risque d'hyperkaliémie

Une interaction médicamenteuse n'est pas à prendre à la légère. Le pharmacien d'officine peut y être confronté si le patient a consulté son médecin généraliste ou un autre médecin. Devant la détection d'une interaction, quel que soit le traitement immunosuppresseur en cause, il est recommandé de prendre contact avec le

centre de transplantation qui donnera la conduite à tenir en fonction de la situation du patient. Le pharmacien doit donc rester très vigilant face aux différentes prescriptions pour un patient transplanté.

Utilisation clinique – Surveillance

La ciclosporine est utilisée à des doses variant de 6 à 15 mg/kg/j en 2 prises en initiation de traitement, pour ensuite revenir entre 2 et 8 mg/kg/j en 2 prises (30). On essaie de réduire le plus possible les doses et de l'associer à d'autres classes pharmacologiques pour réduire la néphrotoxicité de cette molécule. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, avec de grandes variabilités intra et interindividuelles, pour lequel on ne dispose pas de marqueur pharmacodynamique simple qui donne une bonne corrélation entre la concentration sanguine et l'effet immunosuppresseur observé (25). Ainsi, toutes ces caractéristiques la rendent éligible à un suivi thérapeutique pharmacologique. Initialement, on utilisait beaucoup la concentration résiduelle (C0), c'est-à-dire la concentration en ciclosporine juste avant la première prise du matin. Plus récemment, on a commencé à utiliser la concentration deux heures après la prise (C2) ou la mesure de l'aire sous la courbe, mais ces méthodes, bien que plus représentatives de l'exposition au médicament, sont fastidieuses puisque les temps de prélèvement doivent être très précis. En pratique, c'est donc une mesure difficile à mettre en œuvre pour le personnel soignant. On continue d'utiliser largement la C0, qui est, en plus, beaucoup plus simple à expliquer au patient. Cette surveillance s'effectue régulièrement au début (toutes les deux semaines), puis tous les trois mois à partir de un an après la transplantation (22).

2.1.2. Tacrolimus PROGRAF® MODIGRAF® ADVAGRAF®

Mécanisme d'action

Le tacrolimus est un antibiotique lipophile appartenant à la famille des macrolides. Il a été isolé en 1984, à partir d'une bactérie *Streptomyces tsukuboensis*, et introduit en thérapeutique immunosuppressive dans les années 90 (14,24). Il a une action anti-calcineurine. Sa structure est très différente de celle de la ciclosporine, mais ils ont tous les deux un mécanisme d'action similaire. Alors que la ciclosporine se fixe sur le récepteur intracellulaire cyclophiline, le tacrolimus se fixe quant à lui sur un autre récepteur intracellulaire : FKBP 12 (FK Binding Protein 12) (24,25). Il inhibe la multiplication des lymphocytes T mais il a également une action inhibitrice sur la synthèse d'autres cytokines. Il convient de noter que, le tacrolimus et la ciclosporine ayant des mécanismes d'action très semblables, ils ne doivent pas être associés dans un protocole d'immunosuppression (29,30), car ils risqueraient d'entrer en compétition au niveau de leur cible. De plus, le risque de néphrotoxicité et de majoration des effets indésirables serait fortement accru, causant ainsi un rapport bénéfice/risque défavorable pour le patient.

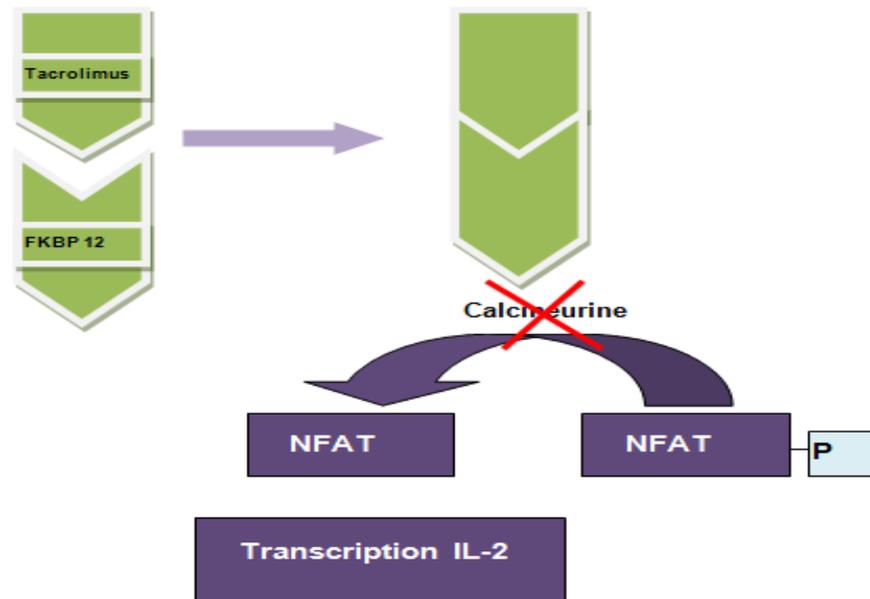


Figure 5 : Mécanisme d'action du tacrolimus

Pharmacocinétique

L'absorption de la molécule est aussi soumise à des variabilités individuelles importantes, et notamment liées à la prise concomitante d'un repas (30). Le tacrolimus est métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4, ce qui permet de comprendre les nombreuses interactions médicamenteuses avec ce médicament. Il a été démontré que son action est supérieure à celle de la ciclosporine (25).

Toxicité, effets indésirables

Certains effets indésirables sont semblables à ceux de la ciclosporine, mais moins prononcés : néphrotoxicité, hypertension artérielle, troubles neurologiques (tremblements), survenue d'un diabète ou de troubles électrolytiques pouvant être contrôlés par une adaptation posologique. En revanche, on ne retrouve pas d'hyperpilosité ou d'hypertrophie gingivale avec ce traitement. Certains patients peuvent également avoir des troubles gastro-intestinaux (14,25,29,30).

Interactions médicamenteuses

Egalement métabolisé par le CYP3A4, le tacrolimus est l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses, dont certaines identiques à celles exposées ci-dessus pour la ciclosporine.

Tableau III: Interactions médicamenteuses du tacrolimus

Molécules interagissant avec le tacrolimus	Risque
Inducteurs enzymatiques du CYP3A4/5 : millepertuis, anti-épileptiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rufinamide), antibactériens (rifabutine, rifampicine), antirétroviraux	Diminution de la concentration de ciclosporine donc diminution de l'effet immunosuppresseur
Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4/5 : macrolides (érythromcine et autres), pristinamycine, oméprazole, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse, antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole)	Augmentation de la concentration de ciclosporine donc majoration de sa toxicité
Kétoconazole	CI absolue avec le tacrolimus car majoration de sa toxicité
Dabigatran PRADAXA®	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran et majoration du risque de saignement
Stiripentol DIACOMIT®	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et majoration de la toxicité
Médicaments néphrotoxiques : aminosides, AINS, inhibiteurs de COX-2, amphotéricine B	Augmentation de la néphrotoxicité
Diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium	Risque d'hyperkaliémie

Utilisation clinique – Surveillance

Le tacrolimus peut être administré par voie IV en début de traitement, selon les protocoles utilisés, mais aussi *per os*, à des doses de l'ordre de 0,15 mg/kg deux fois par jour en période péri-opératoire, puis 0,15 mg/kg/jour en visant des taux sériques résiduels de 10 à 20 ng/mL puis 5 à 15 ng/mL respectivement (14,30). La dose est ensuite ajustée en fonction de la présence d'effets indésirables, et des taux sériques mesurés chez le patient, puisque c'est aussi un médicament à marge thérapeutique étroite. Son suivi thérapeutique est aussi basé sur la concentration résiduelle C₀. Plusieurs travaux ont été publiés, certains contradictoires, mais il ressort principalement une corrélation entre la C₀ et la survenue d'effets secondaires pour des concentrations élevées, et le risque de rejet pour des concentrations faibles (25). La C₂ n'augmenterait pas de façon significative l'efficacité du suivi thérapeutique dans le cas du tacrolimus, mais la mesure de l'AUC diminuerait le risque de surexposition à ce médicament (32,33). En pratique, la C₀ reste la référence, à cause du nombre important de prélèvements nécessaires pour réaliser les deux autres techniques.

2.2. Glucocorticoïdes

Mécanisme d'action

Les corticoïdes sont utilisés en traitement préventif et curatif du rejet de greffe depuis les années 1960, bien que leur mécanisme d'action immunosuppressive n'ait été précisé que récemment et qu'il reste toujours imparfaitement élucidé (14). Les glucocorticoïdes inhibent la transcription de gènes de cytokines, notamment IL-2 et IL-6, ce qui diminue l'activation des lymphocytes T. Ils ont aussi un rôle dans l'inhibition du premier signal, en empêchant la translocation nucléaire. Ils ont aussi une action anti-inflammatoire puissante et non-spécifique, permettant de diminuer le chimiotactisme des PNN et des monocytes, ainsi que l'activité de phagocytose des macrophages.

Toxicité, effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes sont nombreux, d'autant plus lorsqu'ils sont utilisés au long cours. Ce sont essentiellement l'hypertension artérielle, les complications osseuses (ostéoporose, ostéonécrose aseptique), un diabète induit, une dyslipidémie, une atrophie musculaire, des complications oculaires (cataracte), de l'acné surtout dorsale, des troubles digestifs (risque d'ulcère gastro-duodéal) (14,28,30).

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les corticoïdes sont plutôt bien connues. Il s'agit des médicaments entraînant des torsades de pointe (anti-arythmiques, anti-histaminiques H1, neuroleptiques, certains antidépresseurs, médicaments hypokaliémiants...), des AINS et autres salicylés, des anticoagulants...

Utilisation clinique – Surveillance

On utilise la prednisone CORTANCYL[®], prednisolone SOLUPRED[®] et méthylprednisolone MEDROL[®], mais la tendance actuelle est d'essayer de se passer des corticoïdes compte tenu de leurs nombreux effets indésirables. En prévention du rejet, ils sont utilisés par voie orale à des doses allant de 1 à 1,5 mg/kg/j pendant quelques jours, pour ensuite être diminuées progressivement à des doses d'entretien allant de 10 à 15 mg/jour au bout d'environ 9 mois. Ils constituent également le traitement curatif de première intention, soit *per os* (1mg/kg/j) soit en bolus IV (0,5 à 1g/j) pendant 3 jours (14). Lors des consultations au centre de transplantation, les médecins vérifieront la tolérance clinique des corticoïdes, pour adapter les doses si besoin ou même essayer de les arrêter définitivement, puisqu'à terme, les stratégies thérapeutiques seront probablement dénuées de corticoïdes au long cours.

2.3. Inhibiteurs de mTOR : Sirolimus RAPAMUNE® et Évériolimus CERTICAN®

Mécanisme d'action

Le sirolimus et l'évérolimus sont des macrolides de structure assez proche du tacrolimus mais dont les mécanismes d'action sont très différents. Grâce à cette structure, ils se lient eux-aussi à l'immunophiline FKBP12 (24,25), mais ce complexe n'a aucune action sur la calcineurine. Il inhibe la sérine thréonine kinase mTOR, empêchant le 3^{ème} signal et donc le passage de la cellule de la phase G1 à la phase S de réplication de l'ADN (14,24,25). Ces deux inhibiteurs de mTOR ont aussi un effet antiprolifératif, ce qui limite l'incidence des tumeurs induites par les immunosuppresseurs. En effet, il est démontré que, dans une cellule normale, mTOR est une voie importante dans le contrôle de la croissance et de l'angiogenèse. Or, dans de nombreux cancers, cette voie est fréquemment dérégulée et les inhibiteurs de mTOR permettent notamment d'avoir un effet antiprolifératif direct sur la cellule cancéreuse et d'inhiber la néo-angiogenèse (34). On peut comprendre que, dans le cadre de la transplantation d'organe où le risque tumoral est important, les inhibiteurs de mTOR peuvent avoir un rôle « protecteur ».

Pharmacocinétique

L'absorption de ces molécules est diminuée par les repas, comme pour les autres immunosuppresseurs en général, ce qui amènera le plus souvent à différer leur prise par rapport aux repas. Le sirolimus et l'évérolimus sont métabolisés au niveau hépatique par le CYP3A4, ce qui explique qu'ils sont sujets à un certain nombre d'interactions médicamenteuses.

Toxicité, effets indésirables

Leurs principaux effets indésirables communs sont les troubles hématologiques (thrombopénie, anémie, troubles de la coagulation...), une hyperlipidémie, des troubles digestifs et aphtes, un retard de cicatrisation qui explique en partie qu'ils ne sont utilisés qu'en traitement d'entretien (31), pneumopathie... Le sirolimus peut être associé à des troubles de la fonction hépatique mais il garde un grand intérêt car il n'est pas néphrotoxique (14,30,31). L'évérolimus quant à lui, peut être responsable d'hypertension artérielle.

Interactions médicamenteuses

Tableau IV : Interactions médicamenteuses avec le sirolimus et l'évérolimus

Molécule interagissant avec le sirolimus et évériolimus	Risque
Inducteurs enzymatiques du CYP3A4/5 : millepertuis, anti-épileptiques (carbamazépinen fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rufinamide), antibactériens (rifabutine, rifampicine), antirétroviraux, alcool...	Diminution de la concentration de ciclosporine donc diminution de l'effet immunosuppresseur

Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4/5 : macrolides (érythromycine et autres), pristinamycine, oméprazole, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse, antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole), certains antidépresseurs, amiodarone...		Augmentation de la concentration de ciclosporine donc majoration de sa toxicité
Ciclosporine (+ Sirolimus)	Prise soit toujours en même temps, soit 4h après la ciclosporine Potentialisation de la néphrotoxicité des anticalcineurines	
Mycophénolate mofétil (+ Sirolimus)	Augmentation des concentrations d'acide mycophénolique et majoration de sa toxicité	

Utilisation clinique – Surveillance

Ces molécules sont utilisées en traitement d'entretien, en association avec la ciclosporine (puis diminution des doses de ciclosporine pour éviter de potentialiser la néphrotoxicité de celle-ci) sous forme de microémulsion et des corticoïdes. Le sirolimus est utilisé à 6mg en dose de charge puis 2mg/j en une prise, et l'évérolimus est utilisé à 1,5mg/j en 2 prises (14,28,30). Ces posologies sont ensuite adaptées en fonction des concentrations sanguines résiduelles. En effet, ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui donnent lieu à un suivi thérapeutique pharmacologique.

2.4. Anti métabolites : inhibition de la synthèse des acides nucléiques

2.4.1. Azathioprine IMUREL®

Mécanisme d'action

Utilisée depuis les années 1960, l'azathioprine est un analogue de base purique capable de s'incorporer au sein des acides nucléiques de l'ADN (14,24). Son activité thérapeutique est principalement liée à un de ses métabolites actifs, la 6-mercaptopurine, qui inhibe la synthèse de l'ADN. Ainsi, la cellule ne peut pas entrer en mitose (14,24,25). L'azathioprine semble aussi inhiber la plupart des fonctions des lymphocytes T (dont la reconnaissance des antigènes), la synthèse des anticorps, et diminue le nombre de monocytes et de granulocytes circulants (24,35).

Toxicité, effets indésirables

Les anti-métabolites n'induisent pas de néphrotoxicité ou de troubles métaboliques mais leur toxicité est avant tout hématologique (31). La toxicité médullaire est représentée principalement par une neutropénie, et plus rarement par une thrombopénie et une anémie (14,30). Cet effet est dose-dépendant et le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Plus rarement, on retrouve une hépatotoxicité, un risque accru de pancréatite, des troubles digestifs (diarrhées) et une alopécie.

Interactions médicamenteuses

La principale interaction médicamenteuse est avec l'allopurinol, qui est un inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme responsable de l'élimination de la 6-mercaptopurine. La prise concomitante de ces deux molécules expose le patient à un fort risque d'agranulocytose (14,29,30). En cas d'association inévitable, il est recommandé de diminuer la dose d'azathioprine de 25% (29). Enfin, l'azathioprine diminue l'absorption de la phénytoïne, ce qui peut conduire à des convulsions.

Utilisation clinique – Surveillance

L'azathioprine est utilisée comme traitement adjuvant pour la prévention du rejet aigu. Utilisée à la dose de 1 à 3 mg/kg/j, voire jusqu'à 5 mg/kg/j selon les protocoles, elle s'administre en 1 à 3 prises par jour. La dose est ensuite ajustée en fonction de la tolérance hématologique (14,25,29). Sa toxicité médullaire impose un suivi régulier de l'hémogramme, au minimum tous les 3 mois.

2.4.2. Mycophénolate mofétil CELLCEPT® et mycophénolate sodique MYFORTIC®

Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique sont des médicaments de l'acide mycophénolique (MPA), qui est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (14,36). Cette enzyme joue un rôle clé dans la synthèse *de novo* des nucléotides à guanine, nécessaires à la synthèse de l'ADN des lymphocytes T et B (24). En effet, la prolifération des lymphocytes T et B est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, tandis que les autres cellules sont capables d'utiliser des voies métaboliques autres, inexistantes dans le lymphocyte. Cela explique le fait que le MPA ait théoriquement un effet cytotoxique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules (24,35).

Pharmacocinétique

Le mycophénolate mofétil et le mycophénolate sodique sont donc des sels de l'acide mycophénolique, seule molécule active. Les deux sels ne sont pas bioéquivalents et ne doivent donc pas se substituer l'un à l'autre (30). Le mycophénolate mofétil est rapidement hydrolysé dans le tube digestif supérieur pour donner du MPA, alors que le mycophénolate sodique libère le MPA à un pH neutre dans l'intestin grêle, ce qui donne lieu à une absorption plus lente (25). Il a une élimination à la fois biliaire et urinaire. Ce n'est pas un traitement à index thérapeutique étroit, donc il ne fait pas l'objet d'un monitoring systématique des concentrations plasmatiques, mais il est possible de faire un suivi thérapeutique pharmacologique en cas de changement de posologie, ou en cas d'interaction médicamenteuse.

Toxicité, effets indésirables

Ses effets indésirables sont surtout hématologiques, avec une atteinte de la lignée neutrophile justifiant un suivi régulier de l'hémogramme. On retrouve aussi une anémie, des diarrhées, des troubles neurologiques (anorexie, convulsions, vertiges, céphalées) et une tachycardie(14,28,30). Son rapport bénéfice/risque lui vaut d'être un médicament de choix pour remplacer l'azathioprine, surtout qu'il ne présente pas d'hépatotoxicité. Il permet de réduire l'incidence du rejet aigu de manière significative, et apporte aussi un bénéfice à long terme pour les greffes rénales puisqu'il limite la progression de la fibrose rénale qui caractérise certaines formes de rejet chronique (30). Plusieurs études ont montré la supériorité du MPA sur l'azathioprine dans la prévention du rejet aigu lorsqu'ils sont associés à l'ancienne formulation de ciclosporine (SANDIMMUN®), mais ces résultats semblent beaucoup plus nuancés quand ils sont associés à NEORAL® (31,37). L'acide mycophénolique est tératogène, ainsi, il impose une grande précaution dans sa prescription, délivrance et manipulation.

Interactions médicamenteuses

Les antiacides et les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'absorption du mycophénolate mofétil, ce qui justifie de prendre les antiacides ou les IPP deux heures au moins après la prise de mycophénolate mofétil pour ne pas gêner l'absorption de ce dernier. De plus l'association à certains antiviraux, comme le ganciclovir ou l'aciclovir, entraîne une majoration de l'insuffisance rénale, justifiée par une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique des deux molécules (29).

Utilisation clinique – Surveillance

Le mycophénolate est utilisé à la dose de 2 à 3 g/j en 2 prises pour CELLCEPT®, et 1,44 g/j en 2 prises également pour MYFORTIC® (14,30). Quelle que soit sa forme, le MPA est un médicament tératogène, qui impose donc un suivi supplémentaire. En effet, l'ANSM a rappelé dans sa lettre aux professionnels de santé de novembre 2015 (38) que le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés (45 à 49%) et de malformations congénitales (anomalies de l'oreille, cardiopathies congénitales, malformations faciales, anomalies de l'œil et malformations des doigts) en cas d'exposition au cours de la grossesse. Le MPA reste formellement contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'autre alternative, chez les femmes en âge de procréer n'utilisant aucun moyen de contraception efficace, et en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer. De plus, les mesures de précaution s'étendent aussi aux hommes sexuellement actifs, qui doivent utiliser des préservatifs, et à leur partenaire qui doit avoir une contraception efficace. Un matériel éducatif a été mis à disposition des professionnels de santé. Il comporte un guide adressé aux professionnels de santé, qui rappelle les principaux risques du MPA ; un guide pour les patients regroupant toutes les informations importantes sur leur traitement ; et un formulaire d'accord de soins et de contraception, qui doit être obligatoirement rempli et signé par la patiente en âge de procréer et le médecin prescripteur. En pratique pour le pharmacien d'officine, il est obligatoire de vérifier la

prescription hospitalière semestrielle et l'accord de soin avant de délivrer un traitement par mycophénolate (38). Il doit également inciter les patients à lui communiquer leurs doutes ou leurs interrogations notamment sur la contraception ou un projet de grossesse.

3) Nouveaux traitements et stratégies d'immunosuppression

3.1. Bélatacept NULOJIX®

Le bélatacept (ou LEA29Y) est une molécule d'apparition récente mais qui soulève de grands espoirs en terme de greffe d'organes. C'est une protéine de fusion, associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG. Pour rappel, lors du mécanisme d'activation des lymphocytes, la cellule présentatrice d'antigène exprime à sa surface CD80/86. Si CD80/86 interagit avec CD28 présent sur le lymphocyte T, il y a activation du deuxième signal. En revanche, si l'interaction se fait avec CTLA-4 du lymphocyte T, il y a blocage de la signalisation. Ainsi, le bélatacept permet d'entrer en compétition avec CD28, et de bloquer le second signal (25). Les études ont montré une efficacité comparable à la ciclosporine dans la prévention du rejet aigu, mais aucune étude ne l'a comparé au tacrolimus (31,39). De surcroît, son utilisation est liée à une moindre altération de la fonction rénale par rapport à la ciclosporine prescrite au long cours (39), et à une diminution du risque d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie (31,40). C'est une molécule utilisée uniquement à l'hôpital, mais sans interactions médicamenteuses, ni variations pharmacocinétiques majeures, qui est administrée mensuellement par voie systémique, ce qui pourrait permettre une meilleure observance thérapeutique. Grâce à son action protectrice de la fonction rénale, NULOJIX® serait particulièrement intéressant pour des patients ayant un statut immunologique positif au virus Epstein-Barr (plus exposés au risque de rejet), pour les patients ayant un greffon néphrolésé d'emblée, ou encore pour les patients présentant une néphrotoxicité induite par les anticalcineurines (40).

3.2. Autres voies de développement

Plusieurs autres médicaments sont actuellement en cours de développement dans la prévention du rejet aigu, voire chronique mais seul le temps pourra préciser dans quelle mesure ils seront utilisés dans le domaine de la transplantation. Par exemple, l'alemtuzumab, un anticorps anti CD52 commercialisé actuellement dans la leucémie myéloïde chronique, a fait l'objet d'une étude d'efficacité. Le protocole était constitué d'une induction à J0 et J1, pour ensuite débiter une monothérapie par NEORAL® à J2 (24). L'étude a montré une absence de différence avec le traitement conventionnel en terme de survie des patients et des greffons, de complications et d'incidence de rejet aigu. La seule différence est que ces épisodes survenaient plus tôt (21 jours versus 170 jours). L'alemtuzumab a aussi montré une diminution du risque de rejet aigu par rapport aux anti-récepteurs à l'IL-2 (41). La voie des CD40-CD40L a aussi été explorée mais les essais ont été arrêtés en raison d'une faible efficacité et de la survenue d'épisodes thromboemboliques car CD40L est présent sur les plaquettes (24,25). D'autre part, un autre essai utilisant deux anticorps humanisés anti CD80 et anti CD86 a montré l'absence

de conséquence néfaste. Leur développement est en cours. Aussi, une molécule de ciblage de la voie LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire) pourrait être utilisée. Cette molécule, l'efalizumab, qui se lie à la sous-unité CD-11a de LFA-1, est impliquée dans le contact entre le lymphocyte T et la CPA, ainsi que dans la migration lymphocytaire. Il est déjà utilisé dans le psoriasis ou les dermatites atopiques sévères (24). Enfin, dans la même voie d'action, un inhibiteur du trafic lymphocytaire a été testé : il s'agit du fingolimod (FTY720), déjà utilisé dans la sclérose en plaques sous le nom de GILENYA®, qui présente une analogie fonctionnelle avec la sphingosine-1-P. Il se fixe sur des récepteurs couplés aux protéines G présents sur les lymphocytes. Il inhibe la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes secondaires, réduisant leur aptitude à migrer vers les sites périphériques. Néanmoins, son développement a été arrêté dans le domaine de la transplantation car il était responsable notamment de bradycardie sévère, de complications rétinienne, de nombreuses infections et cancers(24,25). Ces effets étaient bien plus délétères à cause de l'immunodépression des patients, c'est pourquoi ce médicament est toujours utilisé dans la sclérose en plaques. De nombreuses recherches sont donc en cours pour améliorer encore la prise en charge des patients transplantés.

3.3. Stratégies d'immunosuppression

Les protocoles d'immunosuppression sont très dépendants de l'organe, de l'équipe mais aussi du patient (risque immunologique, sexe, âge, antécédents...). Cependant, l'association de plusieurs molécules aux mécanismes d'action différents est constante quels que soient les protocoles, de manière à limiter la toxicité (14). Le principe de base est un traitement initial fort, efficace sur la prévention du rejet aigu puis une immunosuppression de maintenance qui doit essayer d'équilibrer au mieux efficacité, toxicité, impact sur les néoplasies *de novo* et profil de tolérance, pour pouvoir améliorer l'observance (24,31). En règle générale, le traitement d'induction comprend un sérum polyclonal si le risque immunologique est élevé, ou un anticorps monoclonal si le risque immunologique est plus faible. Ils sont le plus souvent utilisés d'emblée avec le traitement d'entretien (30). Le traitement d'entretien classique pourrait être représenté par un inhibiteur de calcineurine + un inhibiteur de l'IMPDH ou un inhibiteur de mTOR + des corticoïdes. Mais les tendances actuelles sont plutôt en faveur d'une augmentation croissante de l'utilisation du tacrolimus ou du bélatacept par rapport à la ciclosporine (42,43), et de l'acide mycophénolique par rapport à l'azathioprine, tout en essayant de réduire ou de ne même pas introduire les corticoïdes qui occasionnent trop d'effets secondaires (24,25,30,36). Il est très difficile d'avoir une idée de la part de l'utilisation des différents protocoles en France car la variabilité est très grande et les arbres décisionnels très compliqués, en fonction des profils de chaque patient. Les hôpitaux universitaires de Genève ont d'ailleurs présenté les différents protocoles utilisés en transplantation rénale (44), en fonction du risque immunologique du patient (haut/bas), mais aussi les protocoles pouvant être utilisés en cas de haut risque de retard de reprise de fonction de l'organe, et les protocoles spécifiques (en fonction de la maladie de base du patient, de sa sérologie pour l'hépatite C ou encore après une greffe ABO incompatible). Un des protocoles a été représenté ci-après : il s'agit du protocole appliqué à un patient subissant une première greffe rénale, avec un risque immunologique décrit comme faible, et un risque de retard de reprise de fonction de l'organe (estimé par le débit de filtration glomérulaire) faible

également. Il s'agit d'un protocole avec corticoïdes, en opposition aux protocoles sans corticoïdes proposés aux patients ayant peu de risque de récurrence de la maladie de départ.

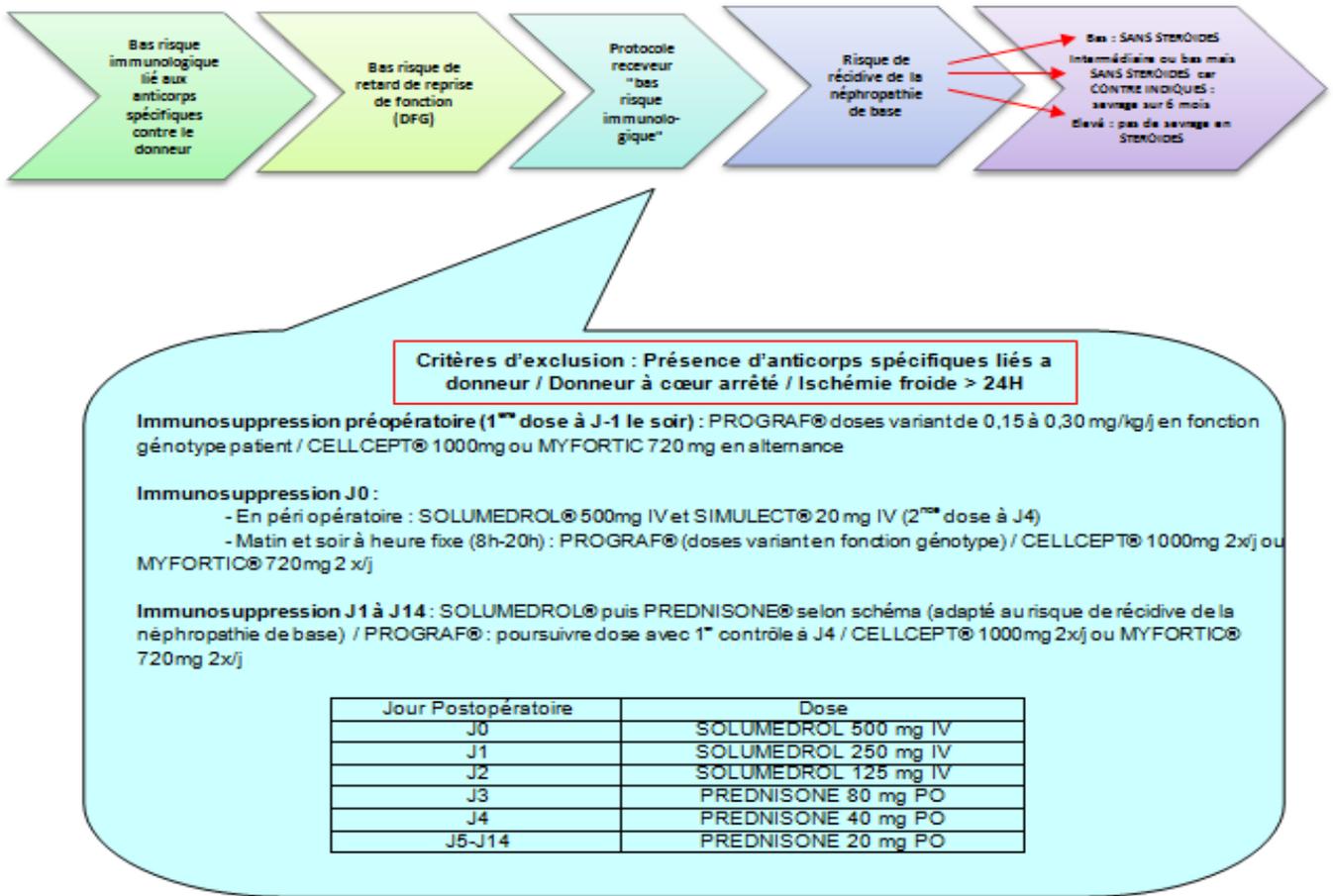


Figure 6 : Exemple de protocole utilisé dans les hôpitaux universitaires de Genève (44)

Les progrès de l'immunosuppression ont largement abouti à diminuer le nombre de rejets aigus cellulaires puisque les molécules développées visaient initialement la réponse cellulaire (45). Cependant les progrès sur les lésions chroniques du greffon n'ont pas eu tout à fait le même essor. Beaucoup de mécanismes sont impliqués dans la dégradation de la fonction des greffons : toxicité des immunosuppresseurs, facteurs cardio-vasculaires, dyslipidémies, diabète, infections, réactions inflammatoires aboutissant à une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire pour une greffe rénale, cholestase pour une greffe hépatique, rejet chronique du à une réaction humorale... (45,46). Depuis quelques années, les recherches s'orientent vers un ciblage de la réponse humorale, avec des thérapeutiques adaptées à chaque patient, afin d'améliorer nettement leur pronostic. La réponse immunitaire varie énormément d'un patient à un autre, et, quelques très rares cas de patients ne prenant plus leurs

traitements et ne rejetant pas leur greffon ont amené des chercheurs de l'Inserm de Nantes à trouver des biomarqueurs sanguins associés à cette capacité de se passer d'immunosuppression. Une autre équipe, à Limoges, tente de repérer dans le sang ou dans les urines, des biomarqueurs pronostiques des lésions du greffon rénal. Les deux équipes en sont au stade de la recherche clinique.

3.4. Prévention des complications infectieuses

Le traitement préventif du rejet est souvent associé à un traitement dit « adjuvant » dans les premiers mois post-greffe, permettant de contrer les possibles infections induites par l'immunosuppression du patient. Les infections et les néoplasies sont les deux grandes complications d'un traitement immunosuppresseur, responsables respectivement de 12 et 16% des décès des patients ayant un greffon fonctionnel (23). Plus des trois quarts des patients greffés vont développer au minimum un épisode infectieux au cours de leur première année post-transplantation. C'est donc un risque majeur, et, bien que maximal au début, il persiste tout au long de la vie du patient. Les stratégies dépendent de l'exposition au risque, de l'intensité de l'immunosuppression mais aussi des centres de transplantation. En règle générale, le patient bénéficiera de :

- Une antibioprophylaxie peropératoire : antibiothérapie adaptée aux germes retrouvés chez le donneur
- Une prévention des mycoses buccales : amphotéricine B ou nystatine en suspension
- Une prévention de *Pneumocystis jirovecii* et des infections urinaires : cotrimoxazole 400 mg/j pendant 3 à 6 mois
- Une prévention des infections à CMV : valganciclovir
- Une prévention des primo-infections herpétiques (D+/R-) : aciclovir ou valaciclovir

Les infections peuvent avoir des conséquences graves et autres que le syndrome infectieux en lui-même, comme par exemple une altération de la fonction du greffon, des co-infections facilitées, un risque de rejet aigu, ou encore des interactions entre les traitements immunosuppresseurs et anti-infectieux. De surcroît, les symptômes peuvent être très sévères et se déclencher très rapidement, l'important est donc de réagir très vite pour mettre en place le traitement spécifique le plus vite possible. Comme cela a déjà été exposé précédemment, on peut distinguer trois périodes pour la chronologie des infections post-transplantation (23,47,48) : le premier mois est la période des infections post-opératoires classiques (pulmonaires, urinaires, septicémies sur cathéters...) ; entre 2 et 6 mois, on est plutôt face à des infections opportunistes, surtout virales, dues en particulier aux Herpes virus et aux polyomavirus. Le CMV peut aussi être en cause et favoriser à la co-infection par *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Listeria*... Enfin, après les 6 premiers mois, l'immunosuppression est en générale modulée, les patients sont confrontés aux mêmes types d'infections que la population générale, avec tout de même une sensibilité accrue. Les infections urinaires (chez les transplantés rénaux) et les

pneumopathies seront les plus courantes, les pneumopathies et les infections du système nerveux central seront les plus à craindre pour le pronostic vital (23).

3.4.1. Infections bactériennes

Les infections bactériennes les plus fréquentes sont les infections urinaires à *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus Sp.*, surtout chez les patients transplantés rénaux. On note l'émergence aussi de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (bêta-lactamase à spectre élargi par exemple), ce qui augmente considérablement la difficulté pour traiter le patient. Les pyélonéphrites aiguës du greffon sont très fréquentes, et doivent être traitées précocement pour ne pas endommager le greffon, dès que l'ECBU est réalisé, sans attendre le résultat s'il y a des signes de gravité, et pour une durée de 14 à 21 jours (23). Le traitement antibiotique probabiliste de choix s'oriente vers les céphalosporines de 3^{ème} génération en IV, ou les fluoroquinolones (sauf si utilisées au cours des 6 derniers mois). Le traitement sera ensuite réajusté en fonction du résultat de l'ECBU. En cas de pyélonéphrite aiguës récidivante, le patient pourra avoir une antibioprophylaxie par cotrimoxazole 400mg/j ou fosfomycine-trométamol 3g/semaine.

Les pneumopathies infectieuses sont très graves et peuvent entraîner la mort du patient. Le diagnostic doit également être très précoce, grâce à des méthodes invasives (lavage broncho-alvéolaire, biopsie pulmonaire...), afin d'adapter rapidement le traitement et d'identifier s'il y a plusieurs germes en cause (47). Une prophylaxie par cotrimoxazole 400mg/j pendant les 6 premiers mois est un moyen efficace de lutter contre les pneumopathies. Il permet aussi de réduire l'incidence des infections à *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* et *Toxoplasma gondii*.

3.4.2. Infections virales

Les infections les plus fréquentes sont celles dues aux Herpes virus humains. Ils ont la particularité de persister à l'état latent toute la vie dans notre organisme, et de se réactiver ultérieurement. L'infection à CMV est l'une des plus fréquentes avec un tableau clinique comprenant une fièvre pseudo-grippale, une leucopénie et une thrombopénie, une cytolysse hépatique, voire des atteintes plus graves (ulcérations et hémorragies digestives, méningo-encéphalite, myocardite). Il a également été démontré que le CMV favorise la survenue de rejet aigu (17,23,49). Les stratégies de prévention utilisées aujourd'hui ont considérablement réduit la mortalité et la morbidité des infections à CMV mais des controverses existent quant aux patients éligibles ou non au traitement préventif (tous les sujets à risque ou seulement les D+/R- ?). Actuellement, le traitement curatif est basé sur le ganciclovir en IV sur 2 à 4 semaines, ou valganciclovir PO si c'est une forme non invasive de la maladie. Le traitement préventif est recommandé chez les patients D+/R- à haut risque de maladie à CMV. Auparavant, on utilisait le valaciclovir qui avait une activité contre le CMV réelle mais faible. C'est pourquoi, on utilise maintenant le valganciclovir, dans les 10 jours qui suivent la transplantation, et pendant 3 mois (avec suivi systématique de la charge virale au cours de ces premiers mois post-greffe) mais des études ont montré qu'un traitement de 200 jours diminuerait le risque de maladie à CMV de 36,6% à 16,1% (50). Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour le

diagnostic virologique des infections à cytomégalovirus. On privilégie le diagnostic direct chez ce type de patients, plutôt que le diagnostic sérologique (ou indirect), qui garde tout de même un intérêt pour déterminer le profil sérologique des patients en période pré-greffe (49). Les trois principales méthodes de diagnostic sont l'isolement en culture de cellules fibroblastiques humaines embryonnaires, l'antigénémie pp65 par immunofluorescence, et la méthode de référence : la détection du génome viral par PCR en temps réel (49,51). Le choix de la stratégie préventive (prophylaxie universelle ou traitement préemptif, c'est-à-dire chez les patients colonisés qui présentent des facteurs de risque de développer l'infection) et les modalités de suivi virologique ne font pas l'objet d'un consensus international formel. Il existe bien sûr des recommandations nationales ou internationales mais, en pratique, la prise en charge dépend largement des pays, et du centre de transplantation concerné (49).

Chez les immunodéprimés, on peut aussi retrouver des infections virales à *Herpes simplex virus (HSV)* et *Varicella zoster virus (VZV)*, avec une sévérité accrue par rapport à celles que l'on retrouve dans la population générale : lésions extensives et persistantes, atteinte viscérale possible. Le traitement de ces infections, si elles sont sévères, fait appel à l'aciclovir par voie IV, ou le valaciclovir PO si l'infection est modérée (ou en relais de l'aciclovir IV).

3.4.3. Infections fongiques

Les infections urinaires ou digestives à *Candida* sont fréquentes, surtout en début de transplantation. Elles sont bien sûr favorisées par l'immunosuppression mais aussi les antibiothérapies ou encore le diabète (23). Il est recommandé de les prévenir par des suspensions buvables de nystatine ou d'amphotéricine B pendant les 6 à 12 premières semaines post-transplantation.

La pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* survient typiquement entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois, et présente un risque de décès important (33% dans les six mois qui suivent l'infection) et de perte de greffon. Elle se manifeste par une toux sèche, une fébricule et une dyspnée d'aggravation croissante. Si le traitement n'est pas rapidement instauré, la détresse respiratoire importante peut mener à l'intubation du patient. Le diagnostic se fait par lavage broncho-alvéolaire, et le traitement instauré est généralement constitué de cotrimoxazole en IV, associé à une majoration de la corticothérapie, tout en réduisant légèrement l'immunosuppression en cas de forme sévère (23,47). Le traitement préventif systématique par cotrimoxazole 400mg/j dans les 6 premiers mois post-greffe a permis de diminuer nettement la fréquence de la pneumocystose mais la possibilité de prolonger le traitement six mois de plus est discutée.

3.5. Prévention des complications tumorales

Les complications tumorales sont fréquentes après une transplantation et surviennent le plus souvent en phase tardive, c'est-à-dire après la première année. Les cancers les plus rencontrés sont les syndromes lymphoprolifératifs (21% des cancers dans la population greffée), les carcinomes cutanés et la maladie de Kaposi mais l'incidence des autres types de cancers tend à augmenter également (23). Le risque global est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale mais le risque spécifique varie

selon le type de cancer (multiplié par 20 pour Kaposi et les syndromes lymphoprolifératifs, par 15 pour les cancers du rein chez les transplantés rénaux). Il y a les facteurs de risques conventionnels : tabac, âge, environnement, exposition solaire mais aussi des facteurs spécifiques : virus oncogènes proliférant sous l'effet des immunosuppresseurs, cumul et intensité de l'immunosuppression. Des études ont cherché à déterminer le rôle de la nature de l'immunosuppresseur dans le développement de ces néoplasies : il semblerait que les sérum anti lymphocytaires et l'orthoclone prédisposent plus spécifiquement aux syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, les inhibiteurs de la calcineurine auraient un effet « pro cancérogène » alors que les inhibiteurs de mTor auraient un effet protecteur (23,34,49,50). Les corticoïdes peuvent quant à eux interférer avec la sensibilité des tumeurs au traitement ou à la dérégulation des cycles cellulaires cancéreux.

Leur prise en charge est similaire à celle des patients non transplantés, bien qu'on essaie surtout de diminuer l'immunosuppression avant de débuter tout traitement curatif (voir figure n°7). Malheureusement, les résultats ne sont pas toujours concluants puisque les néoplasies sont actuellement la 3^{ème} cause de décès chez les transplantés (23). Cependant, l'introduction récente d'immunosuppresseurs ayant des propriétés anti-tumorales et antiprolifératives (inhibiteurs de mTor) modifie quelque peu ces données : l'incidence des cancers est plus faible chez les patients recevant un traitement d'entretien par mTor et il semblerait que l'introduction de ces médicaments pourrait stopper ou ralentir l'évolution de la maladie de Kaposi ou de certains cancers cutanés déjà diagnostiqués (23,52). Les mesures de prévention reposent sur la diminution de l'immunosuppression en première intention si cela est possible, mais on insistera sur l'arrêt du tabac, l'éviction solaire et un suivi rigoureux : mammographies, examens gynécologiques avec frottis, suivi dermatologique, dosage de l'antigène spécifique de la prostate (Prostate specific antigen PSA).

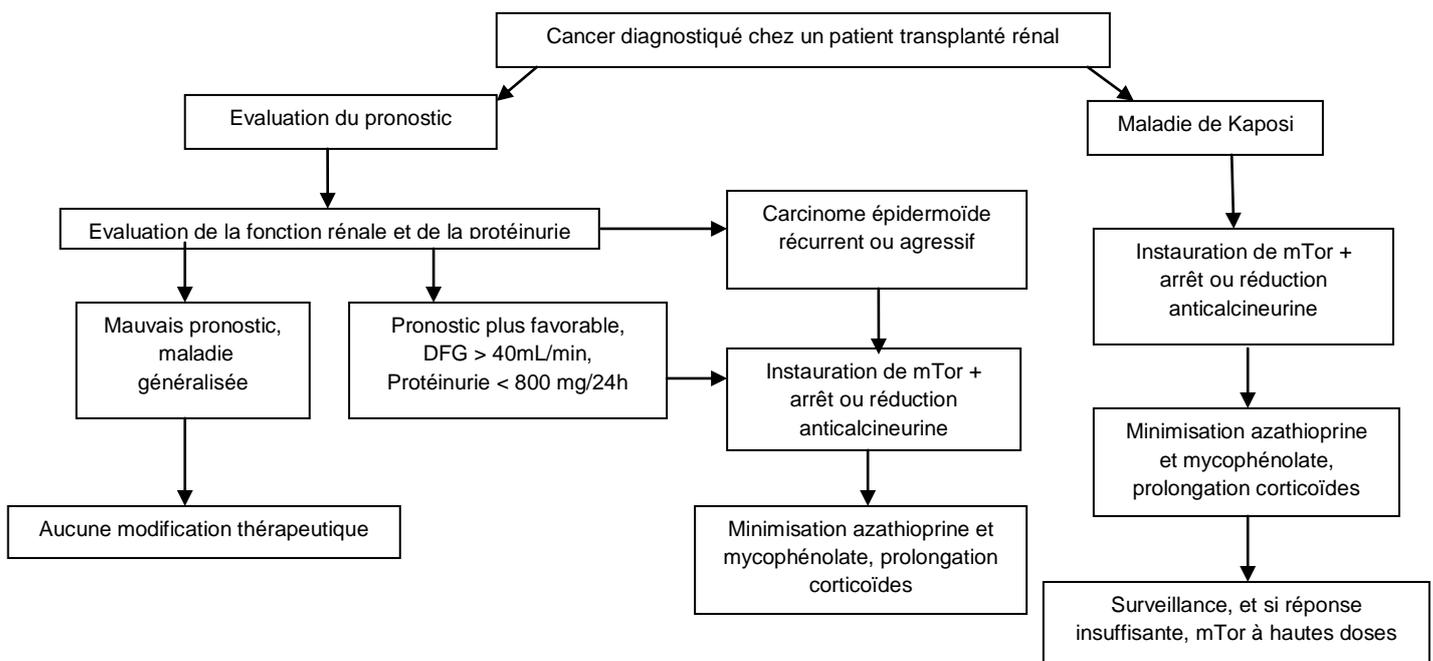


Figure 7 : Arbre décisionnel : conduite à tenir devant le diagnostic d'un cancer chez un patient transplanté rénal (23)

4) Observance et conseils associés

4.1. Observance

Les progrès thérapeutiques ont permis de découvrir de nouveaux médicaments, bien plus efficaces mais aussi plus ciblés, de manière à réduire leur toxicité. Cependant, il est toujours compliqué pour les soignants de vérifier si le patient prend bien ses médicaments quand il est rentré chez lui. Bien que la transplantation d'organe connaisse aujourd'hui un taux de réussite important, on assiste toujours à des rejets « évitables », liés à la mauvaise observance des patients. L'observance est un terme apparu en 1979, qui désigne la façon dont le comportement du patient vis-à-vis de la prise de ses médicaments, des conseils hygiéno-diététiques, de son mode de vie, coïncide avec les consignes données par le médecin (13). Le contexte de transplantation, les conditions pour accéder à celle-ci (don d'un organe par un vivant ou par une personne décédée) pourraient amener à penser que l'observance des patients est bien supérieure à celle des autres patients atteints de maladie chronique. Or, il a été démontré que la sévérité de la pathologie n'influence en rien l'observance des patients (54). La non-observance est très fréquente chez le transplanté, qu'il soit greffé d'un rein ou d'un organe vital (13,55). Néanmoins, ces patients ont le plus souvent d'autres traitements associés (soit préventifs, soit pour traiter une maladie préexistante), et la non-observance est deux fois plus importante avec les traitements non immunosuppresseurs qu'avec les traitements immunosuppresseurs (56). Compte tenu de la difficulté de la définition et des méthodes utilisées pour mesurer l'observance, les chiffres de la non-observance varient selon les études entre 15 et 30% (13,54,57). Les conséquences de ce comportement sont donc bien évidemment cliniques mais aussi économiques. Une méta-analyse de plusieurs études de cohortes a montré que 36,4% des pertes de greffon sont directement liées à la mauvaise observance (58) et que, par rapport aux patients observants, les non-observants ont un risque multiplié par 7 de perdre leur greffon (59). Une autre étude a montré que la non-observance était impliquée dans 20% des rejets aigus tardifs et dans 16% des pertes de greffons. La non-observance implique non seulement la mauvaise prise des traitements, mais elle peut aussi être détectée face à des rendez-vous manqués, une mauvaise hygiène de vie (tabac, alcool), etc... Ainsi, en tant que professionnels de santé, on pourrait avoir une multitude de leviers d'action pour améliorer ces situations et éviter d'en arriver à la perte du greffon. Evidemment, il y a aussi de lourdes conséquences économiques : hospitalisations, examens complémentaires (biopsies), renforcement des traitements, coût des traitements des infections opportunistes et tumeurs, retour en dialyse...

Si on veut tenter de comprendre les déterminants qui font que les patients sont non-observants, il faut se référer à une étude réalisée chez 1547 patients transplantés (13). Trois types de comportements ont été décrits :

- Les non-observants accidentels (47% des non-observants) : ils oublient de prendre leurs médicaments car ils sont plutôt mal organisés, et la prise régulière n'est pas une priorité pour eux. Ils sont

plutôt âgés (28% d'entre eux présentent des troubles de la mémoire), souvent diabétiques mais ils restent convaincus de l'efficacité de leurs traitements.

- Les non-observants invulnérables ou immortels (28% des non-observants) qui sont convaincus que leur comportement n'aura jamais aucune conséquence. Ils ont des croyances renforcées par le fait qu'il n'y a pas d'effet directement et physiquement ressenti du traitement immunosuppresseur. Ils sont jeunes, peu éduqués et moins de 20% d'entre eux croient en l'efficacité de leur traitement.
- Les non-observants décisionnels (25%) : ils prennent la décision consciente et active d'ignorer la nécessité du traitement. Ils sont plus éduqués que les précédents mais ont énormément d'idées fausses notamment sur le mode d'action des immunosuppresseurs.

La non-observance totale (décision de ne pas prendre de traitement) est assez rare en transplantation, on retrouve plutôt une inobservance partielle allant d'une seule prise manquée, à une prise erratique des médicaments (13). Malgré tout, elle survient très tôt, parfois même dans la semaine qui suit la sortie d'hospitalisation, et on considère qu'au cours des 6 premiers mois post greffe, seulement 16% des patients n'auront omis aucune prise. Les facteurs prédisposants sont plutôt le jeune âge et notamment la période de l'adolescence, l'isolement social, l'absence de soutien de la famille ou du conjoint, la présence d'un syndrome dépressif, la difficulté à accepter la maladie... Outre les difficultés liées au patient lui-même, il y a des facteurs liés au système de santé et à la prise en charge : en effet, bien que ces données soient assez mal étudiées, il semble que dans les pays où les médicaments sont à la charge du patient (Etats-Unis par exemple), la non-observance est bien moindre qu'en France (13). Aussi, on peut forcément ajouter les facteurs liés aux équipes médicales et professionnels de santé entourant le patient, puisque celui-ci ne peut pas être le seul responsable de son observance. Chacun doit, à sa propre échelle, accompagner au mieux le patient. Idéalement, le pharmacien d'officine devrait toujours être intégré au parcours de soins du patient puisque c'est le professionnel de santé que le patient voit le plus souvent, et parce qu'il est le meilleur observateur du suivi médicamenteux.

4.2. Conseils associés à la délivrance par le pharmacien d'officine

4.2.1. Conseils communs à tous les immunosuppresseurs

Le pharmacien d'officine est en première ligne face au patient quand celui-ci rentre à domicile. Il est donc indispensable qu'il maîtrise la connaissance des médicaments immunosuppresseurs qu'il va délivrer au patient afin de pouvoir répondre à toutes ses interrogations. Il est important de débiter le dialogue en demandant au patient les informations qu'il a reçues du centre de transplantation. Cela permet de pouvoir appréhender ce patient en particulier, et de pouvoir adapter nos conseils. En effet, il serait contre-productif d'énumérer tous les conseils généraux, alors que parfois les directives des médecins s'en éloignent quelque peu. Il serait également intéressant qu'un diagnostic

éducatif, ou une synthèse régulière des consultations soient adressés au pharmacien d'officine dans le cadre de la relation ville-hôpital.

Tout d'abord, le point essentiel sur lequel insister est l'observance, comme expliqué précédemment. L'observance concerne les traitements mais aussi le suivi médical et biologique. Ensuite, il y a quelques points clés qui peuvent venir étayer le dialogue entre le pharmacien et le patient (14,29,30) :

- Déconseiller l'automédication, la prise de compléments alimentaires et de plantes car il peut y avoir de nombreuses interactions avec le traitement immunosuppresseur
- Expliquer qu'il faut signaler la prise d'immunosuppresseur à tout professionnel de santé et conserver sur soi la carte de greffé et les coordonnées du centre de transplantation
- Encourager le patient à avoir une bonne hygiène buccale (hyperplasie gingivale et candidoses fréquentes sous traitement)
- Parler avec le patient de l'arrêt du tabac, qui augmente considérablement le risque néoplasique induit par le traitement
- Inciter le patient à avoir une protection solaire maximale (crème solaire indice 50, vêtements couvrants, chapeau, lunettes de soleil) en raison du risque de développer un cancer cutané, vérifier que celui-ci consulte un dermatologue tous les ans, et qu'il connaît les règles de l'auto-auscultation
- Parler de tout projet de grossesse avec l'équipe médicale, car même si cela est possible, il est nécessaire d'adapter les traitements en amont et d'avoir un suivi étroit
- Donner des conseils diététiques pour avoir une alimentation saine et équilibrée (pauvre en sel à cause des corticoïdes, éviter les protéines pour ne pas surcharger les reins, limiter les sucres et les graisses...)
- Conseiller d'éviter le contact avec les personnes malades ou porter un masque de protection
- Inciter le patient à appeler immédiatement le centre de transplantation en cas de survenue d'une fièvre non expliquée, d'une tension ou d'une douleur au niveau du transplant, de sang dans les urines, de vomissements empêchant la prise du traitement...

4.2.2. Conseils spécifiques à chaque immunosuppresseur

En plus des conseils généraux, chaque molécule a ses spécificités en termes de prise, de précaution d'emploi, ou de reconstitution pour les solutions buvables : Voir Annexe n°1.

Partie C : Suivi médical et thérapeutique après la greffe

La Haute Autorité de Santé a publié en 2007 des recommandations de suivi de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après la greffe. Elles ont pour but de donner un cadre de suivi du patient, en ambulatoire, tout en assurant une qualité optimale de ce suivi (22). Au-delà de trois mois, le patient transplanté rénal est fréquemment suivi au centre de transplantation, mais lorsqu'il n'y a pas de complications justifiant un suivi rapproché, il peut également être vu en ambulatoire, et ainsi ne pas se déplacer constamment. Ces recommandations sont donc un repère pour le parcours de soin du patient, et bien qu'elles soient rédigées pour le patient greffé rénal, elles peuvent donner des indications pour le suivi des autres greffes d'organe solide. Encore une fois, le pharmacien d'officine, doit connaître ces éléments de suivi, car, même s'il n'y participe pas en pratique, il est nécessaire qu'il ait une vue d'ensemble du suivi de son patient.

1) Fréquence des consultations de suivi systématique

La fréquence de ces consultations est toujours définie par le centre de transplantation, en fonction du patient, de sa tolérance au traitement, des difficultés rencontrées... En règle générale, les consultations sont recommandées une fois toutes les deux semaines entre 4 et 6 mois après la transplantation, une fois par mois entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois, puis tous les 1 à 4 mois après la première année post-transplantation. Au-delà, une consultation annuelle au minimum doit avoir lieu dans le centre de transplantation, voire deux, puisque les médicaments immunosuppresseurs sont à prescription initiale hospitalière valable 6 mois. Ainsi, le patient peut faire renouveler son ordonnance tous les 6 mois lors de sa visite au centre de transplantation, mais il peut également la faire renouveler à l'identique par son médecin généraliste pendant cette période de 6 mois. A chaque consultation, le médecin vérifiera la tension artérielle, l'IMC, les effets indésirables éventuels, l'observance. Au niveau des examens biologiques, on réalisera systématiquement un hémogramme, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique, une créatininémie et une estimation du débit de filtration glomérulaire, une protéinurie des 24h, une glycémie à jeun mais aussi les concentrations sanguines des immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (22,60).

Voir Annexe n°2

2) Suivi du traitement immunosuppresseur

A chaque consultation, il est recommandé de rechercher les signes cliniques évoquant des effets indésirables des immunosuppresseurs, mais aussi de discuter avec le patient pour détecter une éventuelle inobservance. Le suivi pharmacologique quant à lui, est recommandé systématiquement à chaque consultation pour les molécules à index

thérapeutique étroite (anticalcineurine, inhibiteurs de mTOR), mais aussi quel que soit l'immunosuppresseur en cas de changement de posologie et d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier sa concentration sanguine ou plasmatique. Ce suivi permet d'améliorer l'efficacité des traitements tout en diminuant leur toxicité.

3) Vaccination du patient transplanté

L'ensemble des vaccinations du patient sont normalement mises à jour lors du bilan pré-greffe. L'entourage du patient est également censé se vacciner pour protéger le futur transplanté. Après la greffe, les vaccinations pourront se faire au moins 6 mois après la transplantation, excepté les vaccins vivants atténués qui seront définitivement contre-indiqués au patient greffé (61) car ils peuvent nuire au patient immunodéprimé ou interagir avec le traitement immunosuppresseur (28,30).

Tableau V: Vaccination chez les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation (61)

Vaccins inactivés

	Recommandations	Schéma vaccinal
dTP	Recommandé	Une dose de rappel tous les 10 ans
Pneumocoque	Recommandé	Une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la première injection
Hépatite B	Chez une personne transplantée non immunisée	3 injections en double dose espacées d'un mois et une 4 ^{ème} injection double dose 4 mois après la 3 ^{ème} (M0, M1, M2, M6)
	Chez les patients en attente de transplantation, schéma accéléré possible	Une injection à J0, J7 avec ENGERIX® ou J10 GenHevacB® et J21, puis une injection de rappel à un an
Hépatite A	Chez les patients non immunisés (IgG anti-VHA nég) Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA un à deux mois après la seconde injection	Une dose suivie d'un rappel à 6 mois
Méningocoque C conjugué	Recommandé	Une dose de vaccin jusqu'à l'âge de 24 ans révolus

HPV	Chez la jeune fille dès 9 ans jusqu'à 19 ans	Schéma 3 doses selon l'AMM du vaccin choisi
	Chez le garçon à partir de 9 ans avec rattrapage possible jusqu'à 19 ans	3 doses de vaccins quadrivalent (M0, M2, M6)
Grippe saisonnière	Recommandé	Une injection annuelle

Partie D: Place du pharmacien dans la prise en charge du patient

1) Introduction

Dans cette partie, nous présenterons une étude réalisée entre novembre et mai 2016 dans une pharmacie semi-rurale de Haute-Marne, au cours de laquelle nous avons proposé des entretiens pharmaceutiques à des patients sous traitement immunosuppresseur suite à une transplantation d'organe. Comme cela a été exposé en détail précédemment, l'observance ainsi que la bonne compréhension par les patients de leurs traitements et de leur suivi médical sont une part importante dans le maintien à long terme du greffon, de l'état de santé du patient mais aussi de sa qualité de vie. Cela, ajouté au fait que le nombre de patients concernés était assez important pour une seule officine, m'a poussée à organiser la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour ces patients, afin de comprendre leur position vis-à-vis de leur maladie, de leur traitement, et ainsi, pouvoir les accompagner individuellement dans leur parcours de soin, en apportant la valeur ajoutée du pharmacien, le spécialiste du médicament.

2) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de réaliser des entretiens pharmaceutiques avec les patients sous immunosuppresseurs suivis à l'officine afin d'analyser leurs besoins et de faire évoluer leurs connaissances et compétences. A la demande de l'équipe, un objectif secondaire a été fixé : la formation de l'équipe officinale durant le projet. En effet, les membres de l'équipe estimaient avoir été trop peu formés sur ce thème, et la discussion avec le patient leur semblait parfois insuffisante et incomplète à cause de ces lacunes.

3) Matériel et méthodes

➤ Elaboration du questionnaire équipe

La formation de l'équipe est un point qui devait être traité tôt afin de pouvoir analyser l'évolution entre le début et la fin de l'étude. Un questionnaire a été réalisé de manière à faire le point sur les connaissances de l'équipe. Les questions étaient orientées sur les points essentiels qui accompagnent la délivrance des traitements immunosuppresseurs, à savoir la connaissance des médicaments et de leurs principaux effets indésirables, les conseils de prise, les principales interactions médicamenteuses et contre-indications et les éléments importants du parcours médical du patient. Toute l'équipe a rempli le questionnaire immédiatement, afin de s'auto-évaluer sans avoir la possibilité de se renseigner au préalable.

Voir annexe N°3

➤ Formation de l'équipe officinale

Suite aux réponses aux questionnaires équipe (voir partie résultats), une formation sur les traitements immunosuppresseurs leur a été proposée, par le biais d'un Power Point. Elle a été préparée à partir du rapport de la HAS concernant le suivi des patients transplantés rénaux (22) et de la revue *Le Moniteur des Pharmacies* Formation n°206 « La greffe rénale » (30). La présentation a été réalisée par petits groupes de 2, pour permettre plus facilement les interactions. Une fiche récapitulative (différentes spécialités existantes, modalités de prise, conseils associés, effets indésirables, principales interactions médicamenteuses et contre-indications) a également été mise à la disposition de toute l'équipe, afin que chacune puisse s'y reporter si besoin.

Fiche récapitulative : Voir annexe N°4

➤ Recrutement des patients

Les entretiens ont été proposés aux patients sous immunosuppresseurs de cette officine. L'historique médicamenteux de chacun des patients a été étudié en détail, ainsi que les informations connues sur les circonstances de survenue de leur maladie, afin de préparer les entretiens. Plus précisément, l'historique médicamenteux a été analysé : médicaments dispensés, depuis quand, dates de renouvellement pour évaluer l'observance, centre de transplantation fréquenté. Cette partie recherche s'est étendue sur une période d'environ 15 jours, après laquelle le recrutement des patients a commencé. Toute l'équipe, formée préalablement, a participé à ce recrutement, en proposant aux patients, au moment de la dispensation des traitements, de participer à ce projet. Ils ont été plutôt réceptifs et ont accepté de venir prochainement pour un entretien.

➤ Trame d'entretien

Voir Annexe N°5

La trame d'entretien été réalisée en fonction des points essentiels pour la bonne conduite du traitement et se présente sous forme d'items, de manière à pouvoir cocher, au fur et à mesure de la discussion avec le patient, si la compétence est acquise, partiellement acquise, ou non acquise.

La première partie de la trame avait pour but de recueillir les informations générales concernant le patient, à remplir avant l'entretien, ce qui permettait de se familiariser avec leur traitement au préalable. La deuxième partie concernait le principe général du traitement, la troisième était focalisée sur les effets indésirables et la conduite à tenir en cas de fièvre ou d'infection. Puis, leurs autres traitements étaient abordés, ainsi que le lien possible avec leurs immunosuppresseurs (correction d'effets indésirables, prévention...). Une partie était aussi consacrée au parcours de soin, à leur suivi médical. Enfin les questions de l'alimentation, hygiène de vie et qualité de vie étaient également abordées.

➤ Entretiens pharmaceutiques

Les entretiens étaient individuels et menés dans un espace de confidentialité. Les rendez-vous étaient pris à l'avance, pour que le patient puisse prévoir environ 20 minutes pour chaque entretien. Deux entretiens par patient étaient prévus au départ, avec un intervalle d'environ deux mois entre chaque ; puis le projet a évolué, et un seul entretien par patient a été réalisé. La trame d'entretien a permis de mener l'entretien, en gardant un ordre logique dans les points abordés, et de faire ensuite l'analyse des connaissances / compétences du patient afin de repérer les points critiques.

➤ Fiche d'entretien personnalisée

La fiche d'entretien personnalisée s'est substituée au deuxième entretien initialement prévu pour chaque patient. Elle a été réalisée grâce au bilan du premier entretien, qui a permis d'identifier les points faibles de chaque patient rencontré. Elle avait pour but d'appuyer sur les messages délivrés au premier entretien, et était donc différente pour chaque personne.

➤ Questionnaires de satisfaction

Un questionnaire de satisfaction a été élaboré pour les patients mais aussi pour l'équipe, afin d'avoir un retour à la fin du projet.

Voir Annexes N°7 et N°8

4) Résultats

4.1. Formation de l'équipe

4.1.1. Résultats du questionnaire sur l'état des connaissances avant la formation

La figure 8 montre les pourcentages de réponses positives (5 questionnaires au total). Toutes les « bonnes réponses » ont été données, si on confond tous les questionnaires. Les réponses rouges sont des réponses fausses.

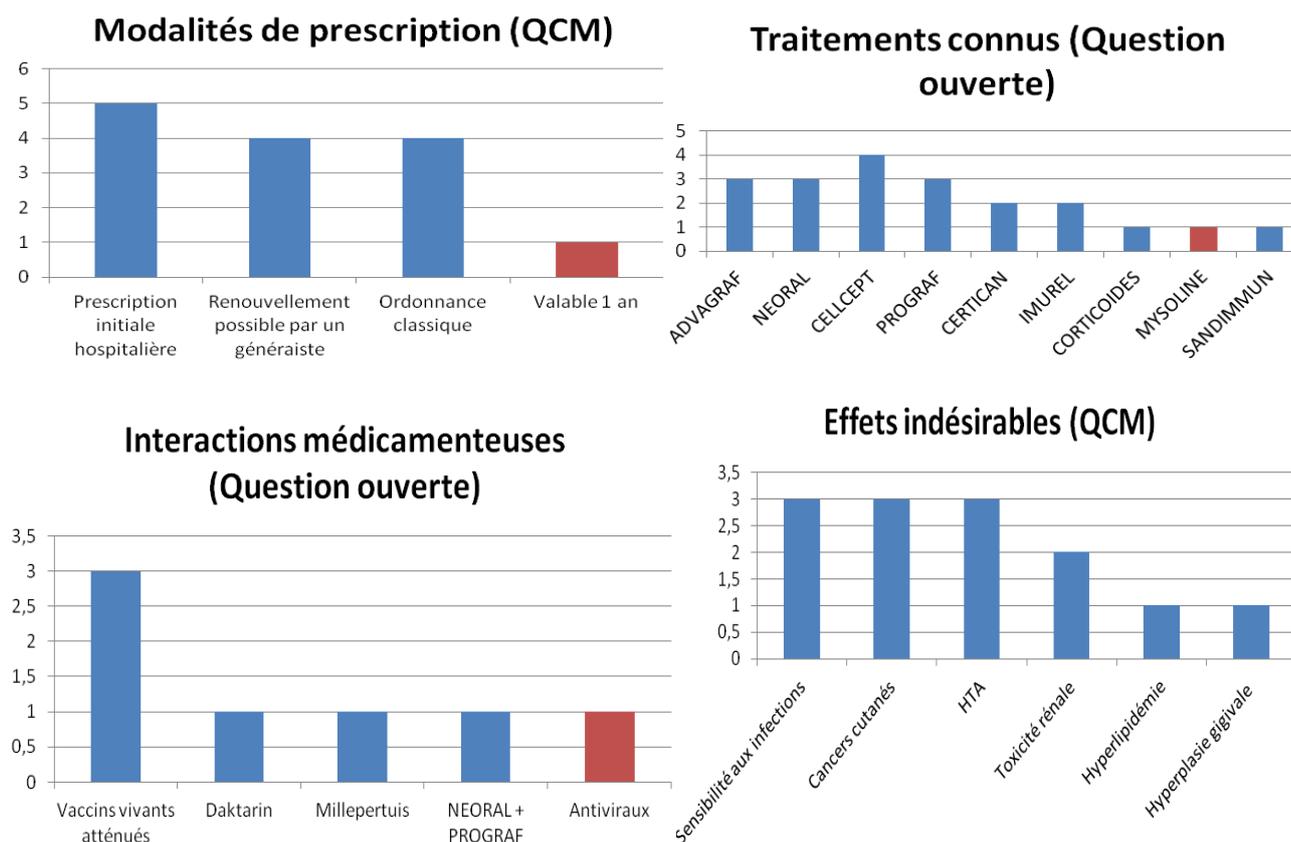


Figure 8 : Histogrammes représentant les réponses des 5 membres de l'équipe sur différents thèmes du questionnaire

Tous les membres de l'équipe savaient que, pour la majorité des immunosuppresseurs, excepté l'azathioprine et les corticoïdes, une prescription initiale hospitalière était requise. Les modalités de prescription étaient connues, comme le montre le premier histogramme de la figure ci-dessus. La majorité des traitements immunosuppresseurs a été citée, et notamment les médicaments délivrés dans cette pharmacie. Néanmoins, il est apparu que chaque personne de l'équipe n'a pas exactement cité tous ces traitements. Les interactions médicamenteuses n'étaient pas toutes connues, puisque 3 personnes sur 5 ont répondu « vaccins vivants atténués », et

uniquement 1 personne sur 5 était capable d'en citer une autre. Et enfin, au sujet des effets indésirables, dont la question était formulée sous forme de questions à choix multiples, 3 personnes sur 5 ont coché la case « sensibilité aux infections » ou encore « cancers cutanés ».

D'autres points ont été abordés dans le questionnaire, comme la manière d'expliquer le traitement aux patients. Parmi les réponses données : médicaments qui aident le corps à accepter le greffon, médicament qui évite le rejet de greffe, médicament qui stoppe ou diminue la réaction immunitaire pour empêcher le rejet... Par contre, les modalités de prise des traitements, les conseils associés et le suivi du patient sous immunosuppresseurs ont été les points les moins bien maîtrisés par l'ensemble de l'équipe.

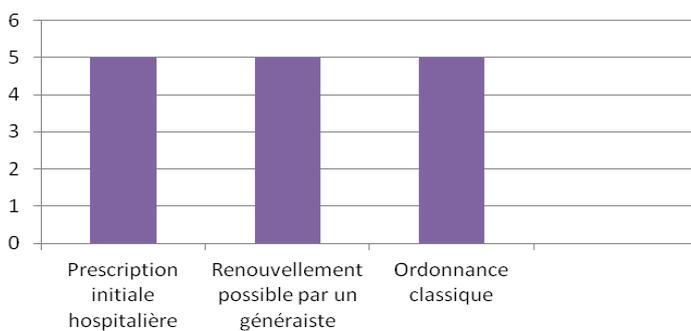
La formation faite à la suite de ce questionnaire avait pour but d'harmoniser les connaissances de l'équipe, pour que chaque personne puisse travailler en ayant les mêmes notions.

4.1.2. Questionnaire sur l'état des connaissances après la formation

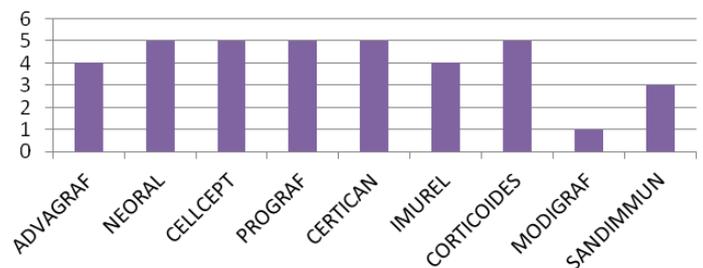
A la fin du stage, le même questionnaire a été proposé à l'équipe, afin d'évaluer l'évolution AVANT / APRES la formation. Il s'est avéré que les réponses étaient beaucoup plus homogènes et complètes que la première fois.

Les modalités de prescription ont été parfaitement intégrées. Concernant les différents traitements connus, on s'aperçoit que l'équipe a plutôt retenu les traitements dispensés dans cette officine. Les effets indésirables les plus courants ont aussi été bien retenus (par exemple, l'hyperplasie gingivale ne se retrouve qu'avec la ciclosporine alors que la sensibilité aux infections ou le risque de cancers cutanés est un effet indésirable constant). Certaines interactions médicamenteuses n'ont pas été encore intégrées par toute l'équipe, les supports de formation devront être revus assez régulièrement. Les histogrammes ci-après peuvent être comparés aux précédents pour voir l'évolution.

Modalités de prescription (QCM)



Traitements connus (Question ouverte)



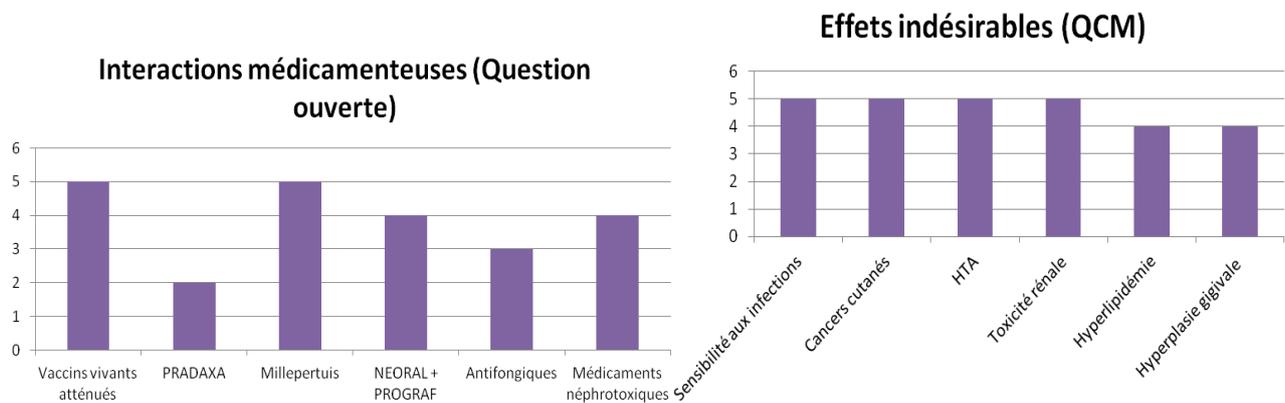


Figure 9 : Histogrammes représentant les réponses des 5 membres de l'équipe sur différents thèmes, après formation

4.2. Entretiens patients

4.2.1. Patients

Cinq patients ont été recrutés : le patient 1 a été greffé en 2013 des deux poumons. Son centre de transplantation est situé à Paris, il s'y rend tous les trois mois pour les examens habituels.

La jeune patiente 2 est âgée de 14 ans a été greffée du cœur en 2013 à la suite d'une cardiopathie survenue un an auparavant. Elle a rendez-vous tous les trois mois avec son centre de transplantation en région parisienne.

La patiente 3 a été greffée d'un rein en 2011, suite à la survenue d'une périartérite noueuse. Elle est suivie au centre hospitalo-universitaire de Dijon tous les 4 mois.

La patiente 4 a été greffée d'un rein en janvier 2013, et est suivi au centre hospitalo-universitaire de Dijon tous les mois.

Le patient 5 a été greffé d'un rein en octobre 2009 suite à une polykystose rénale. Il est suivi tous les 6 mois au centre hospitalo-universitaire de Dijon.

Tableau VI: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	Date de naissance	Organe greffé	Date de la greffe	Centre de transplantation	Fréquence des consultations
Patient 1	14/10/1956	2 poumons	2013	Hôpital Foch 92151 Suresnes	Tous les 3 mois
Patient 2	26/11/2001	Cœur	6 juillet 2013	Centre chirurgical Marie Lannelongue	Tous les 1 à 3 mois

Patient 3	22/12/1959	Rein	2011	CHU Dijon	Tous les 4 mois
Patient 4	15/11/1952	Rein	27 janvier 2013	CHU Dijon	Tous les mois
Patient 5	01/11/1961	Rein	6 octobre 2009	CHU Dijon	Tous les 6 mois

4.2.2. Analyse de l'historique médicamenteux des patients

La patient 1 est traité par mycophénolate mofétil 1000 mg trois fois par jour, PROGRAF[®] 1 mg matin et soir et prednisone CORTANCYL[®] 5 mg le matin, depuis sa sortie d'hospitalisation. Il est arrivé deux fois que les concentrations d'immunosuppresseurs soient trop basses, il a donc reçu des bolus d'immunosuppresseurs à l'hôpital. Aucune cause de cet échappement thérapeutique n'a été retenue puisqu'il assure ne jamais oublier aucune prise (pilulier et alarme sur son téléphone). Il a également d'autres traitements pour des pathologies associées : diabète induit par les immunosuppresseurs, hypertension artérielle (prévention) et ostéoporose induite également.

La patiente 2 est traitée par ciclosporine NEORAL[®] 75 mg deux fois par jour, mycophénolate mofétil CELLCEPT[®] 500mg deux fois par jour et prednisone CORTANCYL[®] 2,5mg le matin. Elle prend également de la pravastatine 20 mg en prévention et du diltiazem TILDIEM[®] 60 mg deux fois par jour, pour potentialiser l'effet du NEORAL[®] sans en augmenter la dose. Elle a beaucoup d'effets indésirables de ces traitements, difficiles à vivre pour une adolescente (hirsutisme, verrues...), donc elle tend parfois à être inobservante mais sa mère s'assure que le traitement est toujours bien pris.

La patiente 3 est traitée par tacrolimus ADVAGRAF[®] / mycophénolate mofétil CELLCEPT / prednisolone SOLUPRED[®]; la patiente 4 est traitée par tacrolimus PROGRAF[®] / évérolimus CERTICAN[®] / prednisolone SOLUPRED[®]; et le patient 5 est traité par ciclosporine NEORAL[®] / mycophénolate mofétil CELLCEPT[®] / prednisolone SOLUPRED[®]. Ils ont tous des autres pathologies associées ou induites par les immunosuppresseurs (hypertension artérielle, anémie...). Leurs traitements sont plutôt restés stables mis à part quelques augmentations ou diminutions de posologies au cours des années. Le patient 5 connaît vraiment bien ses traitements, il a tout les bons réflexes alors que la patiente 4 a des connaissances beaucoup plus limitées : elle ne sait pas pour quoi les autres médicaments lui ont été prescrits, et prend ses traitements sans se poser de questions.

Aucun patient n'a suivi de formation spécifique sur ces traitements. Toutes les informations leur ont été données pendant leur hospitalisation, puis à chaque rendez-vous au centre de transplantation. Ils n'avaient jamais vraiment fait le point avec le pharmacien.

Tableau VII : Historique médicamenteux des patients inclus dans l'étude

	Traitement immunosuppresseur	Traitement adjuvant
Patient 1	CELLCEPT® 1g matin-midi-soir PROGRAF® 1mg matin et soir CORTANCYL® 5 mg le matin	Azithromycine 250mg par jour Cotrimoxazole 800/160 3 par semaine (Lu-Me-Ve) Acide alendronique 70mg 1 fois par semaine Calcium/vit D3 1000/880 1 par jour Cholécalciférol 1 ampoule tous les 3 mois Oméprazole 20mg le soir Atorvastatine 40mg le matin Zolpidem ½ comprimé au coucher Répaglinide 2mg matin-midi-soir Metformine 500mg matin-midi-soir Ramipril 2,5mg le matin
Patient 2	NEORAL® 75mg matin-soir CELLCEPT® 500mg matin-soir CORTANCYL® 2,5mg le soir	Diltiazem 60mg matin-soir Pravastatine 20mg le soir
Patient 3	ADVAGRAF® 8mg par jour CELLCEPT® 500mg matin-soir SOLUPRED® 5mg le matin	Allopurinol 100mg par jour DEDROGYL® 10 gouttes par semaine Telmisartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 1 le matin
Patient 4	PROGRAF® 4mg matin-soir CERTICAN® 2mg matin-soir SOLUPRED® 5mg le matin	EUPRESSYL® 30mg matin-midi-soir Oméprazole 20mg le matin LEVOTHYROX® 150µg le matin Tramadol 50mg matin-soir Zolpidem 1 au coucher Bicarbonate de sodium 500mg matin-midi-soir
Patient 5	NEORAL® 100mg matin-soir CELLCEPT® 500mg matin-soir SOLUPRED® 10mg matin	EUPRESSYL® 60mg matin-soir AXELER® 40/5 1 le matin Oméprazole 10mg le matin Atorvastatine 20mg le matin Celiprolol 200mg le matin DEDROGYL® 15 gouttes par semaine

4.2.3. Premier entretien

Le premier entretien de chaque patient s'est déroulé à l'officine, dans un espace de confidentialité, à l'exception d'une des patientes qui ne vient jamais à la pharmacie, un entretien téléphonique lui a donc été proposé. Une des patientes n'a que 14 ans, elle est donc venue à l'entretien avec sa mère, qui gère encore son traitement, c'était donc important de les avoir ensemble.

Tous les patients ont été réceptifs, et ouverts à la discussion. Ils ont expliqué leur parcours, parlé de leurs habitudes sans problème. Ils ont bien accueilli le projet.

Les connaissances et les compétences des patients ont été analysées en catégorisant leurs réponses en Acquis (A), Partiellement Acquis (PA) et Non Acquis (NA).

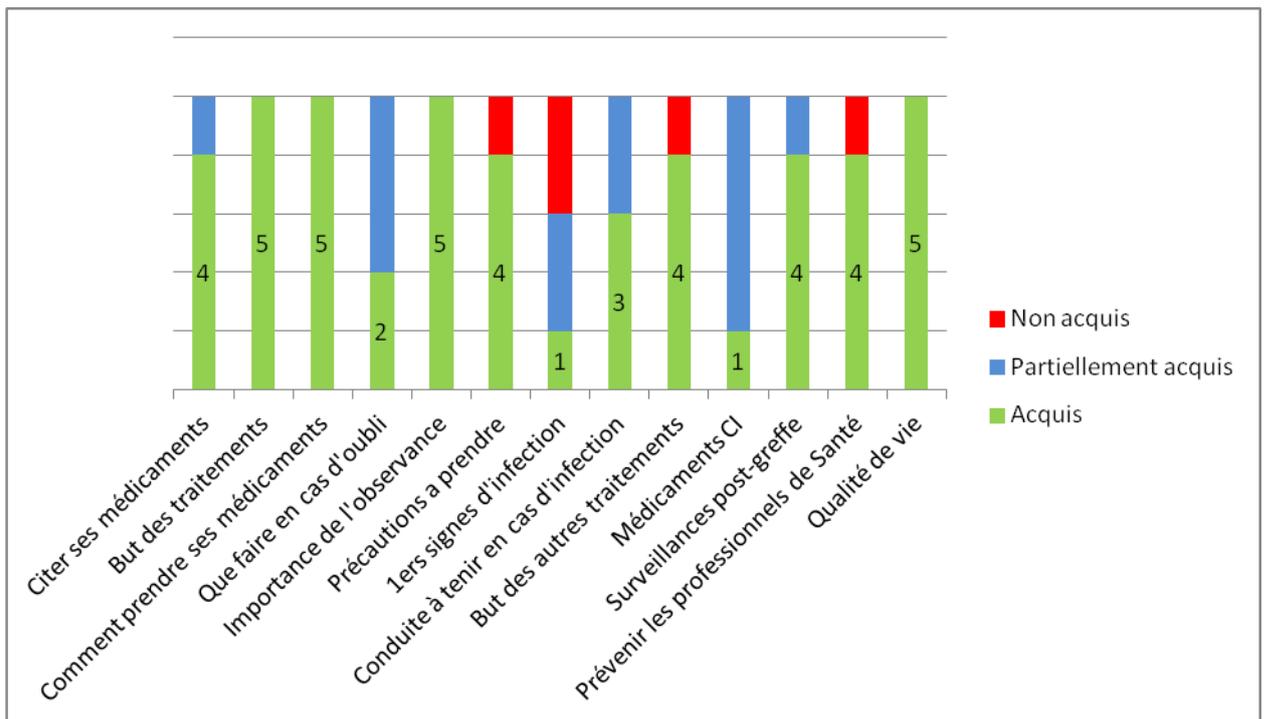


Figure 10 : Evaluation des compétences des patients lors de l'entretien

Comme nous pouvons le voir sur ce graphique, treize compétences ont été choisies comme les plus représentatives d'un traitement bien conduit. On remarque que 4 compétences sont entièrement acquises par les 5 patients suivis (objectifs des traitements immunosuppresseurs, comment prendre ses médicaments, importance de l'observance, et qualité de vie), et que la plupart des autres compétences sont aussi acquises, ou en voie d'acquisition. Seule la compétence « premiers signes d'infection », non acquise par deux patients, semblait plutôt aberrante, étant donné le risque que peut représenter le non repérage de ces signes. Le but était donc d'insister, pour ces deux patients comme pour les autres, sur le fait que la moindre fièvre non expliquée ou ne régressant pas rapidement est une urgence, et qu'il faut appeler le centre de transplantation le plus rapidement possible pour avoir la conduite à tenir.

On remarque que les patients avaient déjà un certain nombre de notions sur leur traitement. Deux entretiens au minimum étaient prévus au départ, espacés d'environ deux mois mais il a semblé que le deuxième aurait été plutôt redondant et inutile, pour les thèmes préparés. C'est pourquoi, ce deuxième entretien a été substitué par une fiche d'entretien personnalisée, rédigée en fonction des compétences partiellement acquises et non acquises de chaque patient.

4.2.4. Fiche d'entretien personnalisée

Cette fiche vise à récapituler tous les messages importants abordés lors du premier entretien, pour chaque patient. Elle est basée sur les points « critiques » détectés. Par exemple, pour une des patientes (patiente 3), les précautions à prendre en termes de risque infectieux et risque cancérigène lié au soleil notamment, semblaient assez floues. Elle ne savait pas qu'elle devait voir un dermatologue tous les ans pour faire surveiller l'état de sa peau. Aussi, les premiers signes évocateurs d'une infection ne sont pas venus naturellement, il a fallu la mettre sur la voie pour qu'elle parle d'un rhume, d'une fièvre. Elle n'a pas forcément pensé au sang dans les urines, aux douleurs au niveau du transplant etc... Elle n'a pas cité de médicament contre-indiqué avec son traitement, et même si elle ne prend que du paracétamol occasionnellement, on a rappelé le fait qu'elle devait proscrire la prise d'anti-inflammatoires type ibuprofène sans l'avis de son centre de transplantation. Grâce à tous ces éléments détectés lors du premier entretien, les messages suivants ont été incorporés dans sa fiche personnalisée : contre-indications médicamenteuses surtout en automédication, vigilance par rapport au soleil ou au tabac, rappel des signes évocateurs d'infection, et importance de prévenir tous les professionnels de santé de la prise de ces traitements (ce message a été rappelé à tous les patients).

Fiche d'entretien personnalisée de cette patiente : Voir Annexe N°7.

La fiche a été remise aux patients lors de leur venue à la pharmacie. Elle permet de garder en tête certains points clés, alors qu'un deuxième entretien aurait peut-être été refusé par certains patients. Un questionnaire de satisfaction a également été remis au patient, et la question de la pertinence de cette fiche leur a été posée.

4.3. Résultats des questionnaires de satisfaction

➤ Satisfaction de l'équipe

Voir Annexe N°5

Un questionnaire de satisfaction a été donné, afin de recueillir un avis de l'équipe sur la pertinence du projet et l'utilité de la formation. Concernant la présentation en général, les réponses ont montré qu'elle avait été claire, et que les supports utilisés (PowerPoint, fiche récapitulative...) avaient été appréciés. La durée de la formation et les thèmes abordés en général ont été satisfaisants. La présentation a répondu aux attentes puisque les principaux thèmes demandés ont été traités : différents types d'immunosuppresseurs, effets indésirables, automédication, modalités de prise, surveillance biologique. Tout ce qui a été abordé leur semble facilement abordable au comptoir. Les membres de l'équipe se disent plus à l'aise pour dispenser un traitement de ce type, et le fait d'avoir noué un dialogue avec les patients pour les entretiens, leur permet désormais d'aborder plus facilement leur traitement. Une personne a suggéré qu'une application concrète avec cas de comptoir, ordonnance à l'appui, aurait pu être un

« plus ». En règle générale, tout le monde est d'avis de réactiver les connaissances en revoyant régulièrement les supports fournis.

➤ Satisfaction des patients

Voir Annexe N°9

Deux patients ont retourné leur questionnaire de satisfaction. Il est donc difficile de généraliser les réponses à tous les patients rencontrés.

Dans les deux questionnaires analysés, les patients ont été satisfaits de l'accueil en général, de la durée de l'entretien et des thèmes abordés pendant leur entretien. Sur une échelle de 0 à 5, ils ont tous les deux donné la note de 1 au nombre d'entretiens proposé, ce qui est difficile à analyser puisqu'ils ont tous les deux expliqué par la suite que la fiche d'entretien personnalisée leur suffisait, et qu'un deuxième entretien leur aurait été inutile.

La première patiente (patiente 3) était greffée depuis 4 ans et demi, et se sentait relativement bien informée grâce à ses visites au CHU de Dijon, elle nous a donc rapporté qu'elle n'avait pas particulièrement ressenti le besoin d'avoir un entretien avec le pharmacien. Aussi, cet entretien arrivait « trop tard » puisque depuis toutes ces années, elle connaissait son traitement et la plupart des sujets que l'on a abordés en entretien. Néanmoins, elle attendait un point sur le suivi médical et les professionnels de santé à consulter régulièrement (comme le dentiste ou le dermatologue), et l'entretien a bien répondu à cette attente. Pour elle, le pharmacien peut répondre à toutes les questions qu'elle se pose concernant ses traitements, et les contre-indications qu'ils imposent, notamment en termes d'automédication. L'entretien a donc quand même apporté quelques éléments à cette patiente, bien qu'il n'était peut-être pas réellement adapté à son parcours médical.

Le deuxième patient (patient 1) n'avait pas non plus la sensation d'avoir besoin d'un entretien mais il assure qu'il a été satisfait de refaire un point. L'entretien a permis de lui faire un rappel sur ses médicaments et la surveillance qu'ils imposent. Contrairement à la première patiente, il nous a rapporté que, pour lui, l'entretien était arrivé au bon moment. Il a été greffé il y a plusieurs années également mais il a apprécié de pouvoir dialoguer avec un autre professionnel de santé. Il considère qu'il peut s'orienter sans problème vers le pharmacien s'il rencontre un problème avec ses traitements (retard de prise par exemple).

5) Discussion

L'objectif principal de ce projet était de mettre en place des entretiens pharmaceutiques avec les patients transplantés suivis à l'officine afin d'analyser et d'améliorer si nécessaire leurs connaissances / compétences concernant leurs traitements et ainsi faire le point sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients. L'équipe officinale a été enthousiaste à la mise en place de ce projet et a formulé une demande de formation approfondie sur ce thème.

Dans un premier temps, nous avons mis en place cette formation puis nous avons réalisé des entretiens avec cinq patients. La formation apportée à l'équipe a permis de renforcer les connaissances / compétences sur ces traitements particuliers de plus en plus rencontrés à l'officine, permettant ainsi d'améliorer le conseil lors de la dispensation. Une étude réalisée en 2016, à l'initiative du pharmacien hospitalier et de médecins hépatologues du CHU de Clermont-Ferrand, peut être mise en parallèle avec notre étude. Son objectif principal était de réaliser une analyse objective des besoins des pharmaciens d'officine (connaissances, difficultés, attentes, motivation) et de proposer des outils adaptés (62). Cette étude a été réalisée grâce à un questionnaire envoyé aux pharmaciens d'officine ayant dans leur patientèle un patient transplanté hépatique au centre de Clermont-Ferrand. Les résultats de l'étude ont montré une insuffisance de connaissances en général sur les immunosuppresseurs, des difficultés sur les conseils à délivrer (68%), sur les interactions médicamenteuses (64%), et sur la communication avec les équipes de transplantation (27%), ce qui rejoint tout à fait les résultats de notre étude. C'est donc là le point de départ de l'accompagnement des patients : formation du pharmacien d'officine, afin de renforcer et de compléter la formation initiale, par le biais de e-learning ou de supports écrits.

Les patients se sont révélés également très disponibles et ouverts à participer à ce projet, néanmoins, le projet de départ qui comptait deux entretiens distincts a été réajusté à un entretien et une fiche d'entretien personnalisée. En effet, tous les patients rencontrés étaient sous traitements immunosuppresseurs depuis plusieurs années, avec des visites trimestrielles au centre de transplantation. Ainsi, pour la plupart, ils avaient en tête les messages principaux pour la bonne conduite de leur traitement. Le deuxième entretien n'était pas vraiment opportun pour ces patients. Le questionnaire de satisfaction a montré qu'ils étaient satisfaits de la proposition de cette fiche à la place du deuxième entretien prévu, mais n'a pas permis de conclure sur leur attente en terme de nombre d'entretiens du fait du trop faible nombre de questionnaires de satisfaction revenu (2/5) et d'une probable mauvaise interprétation de cette question. Une seule patiente avait un niveau de connaissance un peu moins élevé que les autres, et elle semblait prendre ses traitements « parce qu'il fallait les prendre », elle était plutôt passive dans sa prise en charge. Un second entretien aurait donc peut-être été bénéfique pour elle, mais c'est une patiente qui ne se déplace jamais à la pharmacie (premier entretien téléphonique). Dans l'ensemble, les résultats sont donc plutôt positifs mais on peut vraiment déplorer le fait que seulement deux questionnaires soient revenus. En effet, la satisfaction des patients est un point important pour évaluer un projet, analyser sa pertinence et mesurer son impact. On pourrait améliorer ce projet en affinant le planning des entretiens proposés et en les adaptant plus précisément à chaque patient : plusieurs entretiens pourraient être utiles, s'ils étaient plus espacés dans le temps, par exemple deux entretiens par an pour faire le point sur l'évolution, l'observance, le suivi, ou encore pour discuter d'un thème particulier, choisi par le patient. Une autre piste serait de proposer ces entretiens bien plus tôt dans le parcours de soin, juste après la greffe. En effet, les patients doivent intégrer beaucoup d'informations à la fois, et des entretiens avec le pharmacien, que souvent le patient connaît, permettraient de passer en revue petit à petit tous les points importants.

L'observance des traitements immunosuppresseurs ne constituait pas un objectif prioritaire de ce travail, néanmoins il apparaît clairement que c'est un point essentiel dans le suivi des patients transplantés. Pour 4 des 5 patients, l'observance était bonne et ils étaient conscients de l'importance de leurs traitements. Par contre, pour la patiente 4, l'entretien ainsi que l'analyse de l'historique médicamenteux ont révélé qu'elle n'était pas toujours observante dans la prise de ses traitements. La non-observance chez les patients greffés en général varie de 15% à 30% selon les études menées, et constitue une cause évitable de rejet aigu : un entretien pharmaceutique dédié pourrait être mis en place, pour chaque patient. Evidemment, il est difficile d'avoir une notion très claire de l'observance de chaque patient, puisqu'on ne peut se fier qu'à ce qu'ils nous rapportent et à leurs dates de renouvellement. Cet entretien dédié pourrait permettre une prise de conscience chez les patients qui présentent, souvent ou occasionnellement, des comportements déviants. De surcroît, cela renforcerait l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique.

Devant les nombreuses problématiques que rencontrent les patients transplantés avec leurs traitements immunosuppresseurs, la place du pharmacien dans la prise en charge du patient ne fait plus douter. La littérature médicale rapporte que la principale mission du pharmacien serait d'identifier et de résoudre les problèmes liés à la pharmacothérapie (identification d'effets indésirables, d'indications non traitées, de sur- ou sous-dosages thérapeutiques, médicaments non justifiés...) (63). D'autres missions ont été proposées comme la réalisation du suivi biologique et la proposition d'optimisations thérapeutiques pour atteindre les cibles recommandées, l'amélioration des critères de qualité de vie des patients, la participation à des programmes d'information ou d'éducation thérapeutique, l'optimisation de l'adhésion des patients vis-à-vis de leur traitements (63–66). Tout comme les médecins, les pharmaciens peuvent être présents à deux niveaux : les pharmaciens cliniciens hospitaliers, pour initier les interventions pharmaceutiques, puis le pharmacien d'officine en relais. Des études réalisées aux Etats-Unis ont montré la nécessité d'intégrer un pharmacien dans l'équipe de transplantation : la mise en place d'entretiens motivationnels dans l'étude de Ghislom *et al.* a d'ailleurs été associée à une stabilisation des concentrations sériques en immunosuppresseurs chez les patients ayant bénéficié d'une intervention pharmaceutique, par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$) (63,64). Une autre étude américaine avait pour objectif de repérer des problèmes médicamenteux, et de les résoudre grâce à des interventions pharmaceutiques. Cinquante cinq problèmes ont été repérés chez 43 patients, pour 50 visites du pharmacien effectuées. Les plus fréquents étaient des effets secondaires (27%), mais aussi des indications non traitées (25%). Les interventions pharmaceutiques réalisées ont été significatives ou très significatives pour 62% d'entre elles (65). La satisfaction des patients quant à l'intervention du pharmacien et son aptitude à résoudre les problèmes rencontrés oscillait entre 3 et 5 sur 5, résultat en adéquation avec les résultats du projet mené. L'intérêt de cette prise en charge multidisciplinaire concerne aussi le lien hôpital-ville primordial pour ce type de patients. Si un pharmacien hospitalier est inclus dans l'équipe du centre de transplantation et qu'il réalise des entretiens motivationnels avec le patient, il est nécessaire qu'une synthèse de l'entretien et des modifications thérapeutiques réalisées soit adressée au pharmacien d'officine. Ainsi, la continuité des soins pharmaceutiques sera assurée en ambulatoire. A l'inverse, une

synthèse des entretiens faits en ville pourrait être envoyée à l'équipe hospitalière. Les relations interprofessionnelles bien qu'insuffisantes actuellement, sont la clé d'une bonne prise en charge, et notamment avec les médecins. Ce point n'a pas été développé au cours de l'étude auprès de ces 5 patients, il n'y a pas eu de communication avec les équipes du centre de transplantation, or cela aurait été un avantage considérable pour mener les entretiens.

En 2015, on comptait 5746 patients greffés, soit environ 1 patient pour 4 officines. Or 5 patients étaient déjà concernés par la greffe dans cette officine et, compte tenu des quelques patients de cette pharmacie encore en dialyse qui sont potentiellement de futur greffés, il est très probable que ce projet soit prolongé par la suite. La trame d'entretien réalisée pourra être utilisée pour les nouveaux patients, afin d'apporter une valeur ajoutée à leur première dispensation de traitement immunosuppresseur.

Grâce à la loi HPST de 2009, le pharmacien d'officine se trouve beaucoup plus impliqué dans la prise en charge des patients, par le biais d'entretiens ou même par la possibilité d'intégrer ou de proposer un programme d'éducation thérapeutique du patient par exemple. Cela est déjà bien ancré pour les patients diabétiques ou les patients sous AVK, mais encore très rare pour d'autres types de pathologies, dont les patients transplantés. Malgré la pertinence démontrée d'inclure un pharmacien dans le parcours de soins (80% d'observance totale au cours de la 1^{ère} année si un pharmacien assure un suivi (62)), de nombreux efforts restent à faire. Des projets commencent à être mis en place : études menées au CHU de Clermont-Ferrand, programmes d'éducation thérapeutique (programme éduGrefe pour les transplantés rénaux (67), programme pour les transplantés rénaux et pancréatiques au CHU de Nantes,...) mais peu de pharmaciens d'officine sont impliqués. Manque de formation, manque de temps ou de rémunération, manque de communication avec les autres professionnels de santé sont autant de raisons qui peuvent expliquer cela. Cependant, la motivation des pharmaciens d'officine est réelle quant à leur implication dans la prise en charge de tels patients, ce qui laisse à penser que dans un avenir plus ou moins proche, les pharmaciens d'officine seront incontournables dans le suivi du patient transplanté.

Conclusion

La transplantation d'organes représente une avancée majeure qui a fait l'objet de nombreux progrès au fil du temps, portant à la fois sur les techniques de greffe et sur les traitements médicamenteux visant à prévenir le rejet de greffe.

On dispose aujourd'hui de 4 classes thérapeutiques d'immunosuppresseurs à l'officine : les inhibiteurs de calcineurine, les inhibiteurs de mTOR, les anti-métabolites et les glucocorticoïdes. Les stratégies d'immunosuppression utilisées en transplantation visent à associer plusieurs molécules appartenant à ces différentes classes afin d'augmenter l'effet thérapeutique tout en diminuant les effets indésirables de chacune des molécules. Ces traitements induisent une immunosuppression suffisante pour permettre la tolérance du greffon, mais nécessitent d'être pris à vie avec une bonne observance et un suivi adapté. Les équipes du centre de transplantation délivrent aux patients les premiers messages concernant la bonne conduite du traitement, avant leur sortie d'hospitalisation, puis tous les mois ou tous les trois mois, en fonction du rythme de consultation de chaque patient. Or, les messages peuvent être noyés parmi la multitude d'informations données, d'où l'intérêt d'un suivi en aval, par le pharmacien d'officine. Spécialiste du médicament et proche du patient, c'est un professionnel de santé de choix pour suivre celui-ci en ambulatoire.

L'étude menée au cours de ce travail avait pour objectif d'analyser la faisabilité de ce suivi grâce à des entretiens pharmaceutiques ainsi que les difficultés rencontrées. Elle a montré l'intérêt de ces entretiens et donc la valeur ajoutée du pharmacien dans le parcours de soin du patient transplanté, pour améliorer l'observance des patients, mais aussi pour lui permettre d'avoir un interlocuteur de proximité à chaque étape de son parcours. Par ailleurs, l'équipe officinale a fait preuve tout au long de l'étude d'une réelle motivation, comme en atteste sa demande d'une formation approfondie sur ces médicaments et son implication dans le recrutement des patients.

En conclusion, le pharmacien d'officine a toute sa place dans les équipes entourant le patient transplanté s'il sait motiver son équipe et la former de manière optimale.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

Vu pour l'autorisation
de soutenance

Dijon, le 21/10/2017
Le Vice-Doyen,

Y.ARTUR



Bibliographie

1. Cinqualbre J. Greffes d'organes. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Editions Masson; 2004. 464 p. (Abreges).
2. Hiesse C. Épidémiologie de la transplantation rénale en France. *Néphrologie Thérapeutique*. 2013 Nov;9(6):441–50.
3. Combien de personnes attendent un organe ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016. Available from: <http://www.dondorganes.fr/questions/27/combien-de-personnes-attendent-un-organe>
4. Lamy F-X, Atinault A, Thuong M. Prélèvement d'organes en France : état des lieux et perspectives. *Presse Médicale*. 2013 Mar;42(3):295–308.
5. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikström B, Levin N, et al. Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):330–7.
6. Couchoud C. Rapport annuel 2014 du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie [Internet]. Agence de la biomédecine. 2014 [cited 2016 Aug 23]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>
7. Mamzer-Bruneel M-F, Laforêt EG, Kreis H, Thervet É, Martinez F, Snanoudj R, et al. Aspects éthiques de la transplantation rénale (donneurs et receveurs). *Néphrologie Thérapeutique*. 2012 Dec;8(7):547–56.
8. Martin L, Kleinclauss F. Comment lutter contre la pénurie de greffon rénal en 2013 ? Point de vue de l'urologue. *Prog En Urol - FMC*. 2014 Jun;24(2):F42–6.
9. Chapman WC, Vachharajani N, Collins KM, Garonzik-Wang J, Park Y, Wellen JR, et al. Donor Age-Based Analysis of Liver Transplantation Outcomes: Short- and Long-Term Outcomes Are Similar Regardless of Donor Age. *J Am Coll Surg*. 2015 Jul;221(1):59–69.
10. Fortin M, Dupré-Goudable C, Dion-Labrie M, Doucet H. Elargissement du cercle des donneurs vivants et création des comités d'experts [Internet]. 2007 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/showarticlefile/157947/main.pdf>
11. Sambuc C, Bongiovanni I, Couchoud C, Sainsaulieu Y, Jacquelinet C, Scemama O, et al. Développer a transplantation rénale : recommandations de la HAS [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/showarticlefile/899475/main.pdf>
12. Plan Greffe 2012-2016 [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 4]. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf
13. Kessler M. Améliorer l'adhésion au traitement en transplantation rénale : un enjeu majeur. *Néphrologie Thérapeutique*. 2014 Jun;10(3):145–50.

14. Kessler M, Singlas E. Cespharm - Greffes et dons d'organes - fiche technique - mise à jour juin 2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 14]. Available from: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Greffes-et-dons-d-organes-fiche-technique-mise-a-jour-juin-2016>
15. Procédure d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée- Mise à jour de l'arrêté du 6 novembre 1996 [Internet]. Agence de la biomédecine. 2014 [cited 2016 Jul 12]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v25guide-regles-de-repartition.pdf>
16. Vadémécum : La greffe d'organes en 7 fiches pratiques [Internet]. Agence de la biomédecine. 2013 [cited 2016 Sep 6]. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiches_vademecum_vdef.pdf
17. Kolopp-Sarda M-N, Malcus C, Kohler C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. *Rev Francoph Lab*. 2008 Jun;2008(403):23–30.
18. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011 Feb;7(1):18–26.
19. Candon S. Transplantation rénale : aspects immunologiques. *EMC - Néphrologie*. 2006 Jan;1(1):1–15.
20. Futagawa Y, Terasaki PI. ABO incompatible kidney transplantation – an analysis of UNOS Registry data. *Clin Transplant*. 2006 Jan 1;20(1):122–6.
21. Rostaing, Allal, Sallusto, Debiol, Esposito, Doumerc, et al. Greffe rénale ABO incompatible [Internet]. [cited 2016 Oct 18]. Available from: http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/showarticlefile/892900/18-50638_plus.pdf
22. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation - Synthèse des recommandations professionnelles [Internet]. HAS. 2007 [cited 2016 Jul 12]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf
23. Mourad G, Alméras C, Delmas S, Garrigue V, Pernin V, Szwarc I, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC - Néphrologie*. 2013 Jan;10(1):1–18.
24. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Ann Pharm Fr*. 2008 Mar;66(2):102–14.
25. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011 Dec;7(7):566–81.
26. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1967–77.
27. Norman DJ. Mechanisms of action and overview of OKT3. *Ther Drug Monit*. 1995 Dec;17(6):615–20.

28. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments (Dorosz). 2011. (Maloine; vol. 30).
29. Faure S, Clere N. Immunosuppresseurs (1/2). Actual Pharm. 2015 Sep;54(548):53–6.
30. Blanc A, Bontemps F. La greffe rénale. 2014 Oct 5;(206).
31. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. Prog En Urol. 2011 Apr;21(4):250–3.
32. Jørgensen K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A, et al. C2 (2- h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus- treated renal- transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2002 Aug 1;17(8):1487–90.
33. Scholten EM, Cremers SCLM, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. Kidney Int. 2005 Jun;67(6):2440–7.
34. Beuzebec P. Le point sur l'évérolimus, une nouvelle thérapeutique ciblant mTOR [Internet]. 2008 [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14788.pdf>
35. Lu CY, Sicher SC, Vazquez MA. Prevention and treatment of renal allograft rejection: new therapeutic approaches and new insights into established therapies. J Am Soc Nephrol JASN. 1993 Dec;4(6):1239–56.
36. Hourmant M. Perspectives sur les indicateurs et les stratégies au long cours post transplantation rénaleLe traitement immunosuppresseur dans la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant. Néphrologie Thérapeutique. 2008 Oct 1;4:S170–3.
37. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 2004 Aug 7;364(9433):503–12.
38. Mycophénolate mofétil (CellCept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque important de tératogénicité - Diffusion d'un matériel éducationnel et modification des conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de sa - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Dec 13]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
39. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de transparence : NULOJIX (bélatcept) [Internet]. HAS. 2014 [cited 2016 Nov 29]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/nulojix_sapub_ct13506.pdf
40. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et al. Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. N Engl J Med. 2005 Aug 25;353(8):770–81.
41. Friend PJ. Alemtuzumab induction therapy in solid organ transplantation. Transplant Res. 2013;2(1):S5.

42. Albano L. Revue des essais cliniques sur la minimisation, l'arrêt et les protocoles sans inhibiteurs de la calcineurine dans la transplantation de différents organes (rein, cœur et foie). *Néphrologie Thérapeutique*. 2009 Dec 1;5:S371–8.
43. Abramowicz D, Wissing K, Broeders N. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire [Internet]. 2000 [cited 2017 Feb 7]. Available from: http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2000/2000_07.pdf
44. YB, KH. Protocoles en transplantation rénale [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 7]. Available from: <https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2011/06/protocoles-en-transplantation-rc3a9nale-2014.pdf>
45. Hourmant M, Garandeau C. L'évolution de la transplantation rénale ces 20 dernières années. *Presse Médicale*. 2011 Nov;40(11):1074–80.
46. Inserm. Origines et mécanismes du rejet chronique [Internet]. 2008 [cited 2017 Mar 7]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=8>
47. Knoop C, Rondelet B, Dumonceaux M, Estenne M. Complications non chirurgicales de la transplantation pulmonaire. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues07618417v67i1S0761841710001379](http://www.em-premium.com/data/revues/07618417v67i1S0761841710001379) [Internet]. 2011 Feb 25 [cited 2017 Feb 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/282286/resultatrecherche/5>
48. Simon DM, Levin S. INFECTIOUS COMPLICATIONS OF SOLID ORGAN TRANSPLANTATIONS. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues08915520v15i2S0891552005701586](http://www.em-premium.com/data/revues/08915520v15i2S0891552005701586) [Internet]. 2011 Mar 9 [cited 2017 Feb 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/561819/resultatrecherche/3/complSearch>
49. Boutolleau D, Burrel S. Infections à cytomégalovirus en transplantation : manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique. *J Anti-Infect*. 2016 Jun;18(2):70–8.
50. Boivin G, Goyette N, Farhan M, Ives J, Elston R. Incidence of cytomegalovirus UL97 and UL54 amino acid substitutions detected after 100 or 200 days of valganciclovir prophylaxis. *J Clin Virol*. 2012 Mar;53(3):208–13.
51. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):703–27.
52. Inserm. Cancers chez les patients transplantés [Internet]. [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=22>
53. Guba M, Graeb C, Jauch K-W, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004 Jun 27;77(12):1777–82.
54. Milicevic M, Grosch S, Weekers L, Krzesinski J. L'observance thérapeutique en transplantation d'organe : l'exemple de la greffe de rein [Internet]. 2010 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/71103/1/La%20compliance%20th%C3%A9rapeutique%20en%20transplantation%20d'organe%20-%20L'exemple%20de%20la%20greffe%20de%20ren.pdf>

55. Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1996 Jun;15(6):631–45.
56. Terebelo S, Markell M. Preferential adherence to immunosuppressive over nonimmunosuppressive medications in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3578–85.
57. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000 Nov;22(6):412–24.
58. Doyle IC, Maldonado AQ, Heldenbrand S, Tichy EM, Trofe-Clark J. Nonadherence to therapy after adult solid organ transplantation: A focus on risks and mitigation strategies. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2016 Jun 15;73(12):909–20.
59. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004 Mar 15;77(5):769–76.
60. Frimat L, Cridlig J, Thilly N, Kessler M. Prise en charge de la maladie rénale chronique après transplantation rénale. /data/revues/17697255/v5sS4/S1769725509745626/ [Internet]. 2009 Jul 17 [cited 2017 Jan 8]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/221685>
61. Chemlal K, Jestin C. Vaccination chez les immunodéprimés [Internet]. INPES. 2015 [cited 2016 Jul 12]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf>
62. 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. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues22111042unassignS2211104216300522](http://www.em-premium.com/proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/1073301/resultatrecherche/17) [Internet]. 2016 Oct 8 [cited 2017 Jan 24]; Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/1073301/resultatrecherche/17>
63. Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, et al. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 14]. Available from: http://www.jle.com/download/jpc-298861-la_transplantation_renale_et_les_immunosuppresseurs_place_du_pharmacien_clinicien_dans_la_prise_en_charge_therapeutique--WMfAS38AAQEAAEVV@pAAAAAA-a.pdf
64. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001 Oct;15(5):330–6.
65. Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B, et al. Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant*. 2012 Apr;26(2):E149–57.
66. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2000 Nov 1;57(21):1994–6.
67. Néphrolor. Guide éduGrefe : programme d'éducation thérapeutique du patient transplanté rénal [Internet]. 2011 [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.nephrolor.org/pdf/ETP/guide-edugrefe-V2.pdf>

68. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation - Argumentaire [Internet]. HAS. 2007 [cited 2016 Jul 12]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf

Annexe n°1 : Récapitulatif des traitements immunosuppresseurs disponibles en ville (28,30)

DCI	Spécialités/Présentation	Indications	Posologie adulte	Conseils de prises
CORTICOIDES				
Méthylprednisolone	MEDROL® cp sécable 4et 16 mg	Rein Foie		
Prednisolone	SOLUPRED® cp effervescent et cp orodispersible 5 et 20 mg solution buvable 1mg/ml	Cœur Moelle	1 à 1,5 mg/kg/j en initiation	Prise le matin, au cours des repas Conseiller un régime pauvre en sel et en sucres
Prednisone	CORTANCYL® cp 1mg et cp sécable 5 et 20 mg	Tissus Autres organes	10 à 15 mg/j en entretien	
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE				
Ciclosporine	NEORAL® Caps molle 10-25-50-100 mg Sol buv 100mg/ml	Rein Foie		SANDIMMUN® et NEORAL® ne sont pas bioéquivalents Les capsules peuvent être mâchées ou avalées intactes
	SANDIMMUN® Caps molle 25-50-100 mg Sol buv 100mg/ml	Coeur	Dose initiale : 6 à 15 mg/kg/j puis 2 à 8 mg/kg/j en 2 prises	Pour la solution buvable : - la diluer juste avant administration dans un récipient en verre avec une boisson froide
		Moelle		-SANDIMMUN® ne doit pas être dilué dans l'eau
		Tissus Autres organes		-Ne pas rincer la pipette mais la nettoyer avec un mouchoir -Utiliser les solutions dans les deux mois après ouverture
Tacrolimus	ADOPORT® gél 0,5-1-5 mg			Deux prises par jour pour ADOPORT®, PROGRAF® et MODIGRAF®
	PROGRAF® gél 0,5-1-5 mg			Une prise par jour le matin pour ADVAGRAF®
	MODIGRAF® Granulés pour susp buv 0,2 et 1 mg	Rein Foie	Dose initiale : 0,2 à 0,3 mg/kg/j	Prendre les gélules immédiatement après les avoir sorties de la plaquette et ne pas avaler le dessiccant
	ADVAGRAF® gél LP 0,5-1-3-5 mg			Absorber la solution juste après reconstitution (2ml d'eau par mg de tacrolimus). Ne pas utiliser de récipient en PVC (incompatibilité) Administration une heure avant ou 2-3 h après le repas

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES BASES PURIQUES

Azathioprine	IMUREL® Cp pell 25 et 50 mg	Rein Foie Cœur Autres organes	1 à 3 mg/kg/j sans dépasser 150mg/j en 1 à 3 prises	Au cours des repas Ne pas casser ou écraser le comprimé Ne pas ouvrir la gélule ni écraser le comprimé
Mycophénolate mofétil	CELLCEPT® gél à 250 mg cp pell à 500 mg Pdre pour susp uv 1g/5ml	Rein Foie Coeur	2g/j en 2 prises	Eviter tout contact entre la poudre et la peau ou les muqueuses Il est recommandé que le pharmacien reconstitue la suspension buvable avant de la délivrer Utiliser la suspension ans les deux mois après ouverture
Mycophénolate sodique	MYFORTIC® cp gastrorésistant 180 et 360 mg	Rein	1440 mg/j en 2 prises	Prise soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas Ne pas écraser

INHIBITEURS DE mTOR

Everolimus	CERTICAN® Cp disp à 0,1 et 0,25 mg Cp à 0,25-0,50-0,75 mg	Rein Coeur	1,5 mg/j en 2 prises	Prise au même moment que la ciclosporine en microémulsion ou que le tacrolimus Prise soit toujours pendant soit toujours en dehors des repas Prise soit en même temps, soit 4h après la ciclosporine
Sirolimus	RAPAMUNE® Cp enrobé 0,5-1-2 mg Sol buv 1mg/ml	Rein	Dose de charge de 6 mg puis 2 mg en 1 prise	Prise soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas La solution buvable est à diluer dans 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Conservation au réfrigérateur (24h max à température ambiante). Conservation 30 jours après ouverture

Annexe n°2 : Calendrier de suivi du patient transplanté rénal au-delà de 3 mois post greffe (68)

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
Examen clinique/Anamnèse	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ , protides	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Bilan hépatique : ALAT, AST, gamma-GT	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Surveillance de la fonction rénale et du transplant			
Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Protéinurie des 24 h ou rapport protéinurie/créatininurie	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Bandelette urinaire et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Ponction biopsie rénale	En cas d'altération inexpliquée de la fonction rénale, ou d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie		
Suivi immunologique			
Recherche d'anticorps anti-HLA (classe I et II)	1 x / an et en cas de rejet, de diminution de l'immunosuppression ou d'évènement immunisant		
Surveillance des immunosuppresseurs			
Effets indésirables des immunosuppresseurs	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Suivi pharmacologique : IS à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : concentrations sanguines	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Suivi pharmacologique : pour tout IS : concentrations sanguines ou plasmatiques	En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse		
Observance thérapeutique	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Prévention du risque cardio-vasculaire			
Pression artérielle	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Anomalies glucidiques : glycémie à jeun	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Anomalies lipidiques : bilan lipidique	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Obésité : IMC	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Suivi cardiologique : ECG, échographie	1 x / an		
Homocystéinémie	Dosage non recommandé		
Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échographie	1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé		
Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie			
Hémogramme	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Autres suivis biologiques			
Uricémie	1 x / an		
Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou signes biologiques évocateurs		
Suivi carcinologique			
Lymphomes			
chez les patients à risques : signes cliniques	Au moins 1x/3 mois		1 x / an
chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif :	Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de		En cas de signes cliniques

réplication virale par PCR	signes cliniques		
Cancers cutanés par examen cutanéomuqueux chez tous les patients	Avant greffe, Sinon dans les 6 mois après	1 x / an	1 x / an
en cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératocanthome en présence d'autres lésions pré malignes ou malignes biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse	1 x / 3 mois 1 x / 3 à 6 mois En cas de lésion à caractère inflammatoire		1 x / 3 mois 1 x / 3 à 6 mois En cas de lésion à caractère inflammatoire
Cancers urologiques Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas de l'appareil urinaire, tomodensitométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs Tumeur rénale : échographie des reins natifs	En cas d'hématurie macroscopique isolée 1 x / an		idem 1 x / an
Cancers des autres organes solides (prostate, côlon, sein, col de l'utérus)	Mêmes règles que population générale		idem
Suivi osseux			
Ostéopénie et ostéoporose : mesure de la taille et interrogatoire pour recherche de facteurs de risques de fracture	1 x / an	1 x / an	1 x / an
Calcémie et phosphatémie Dosage sérique de vitamine 25(OH)D3 et parathormone	1 x / 2 semaines A 3 mois	1 x / mois A 12 mois	1 x / 1 à 4 mois 1 x / an
Examen densitométrique osseux	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen est répété tous les 2 ans ; sinon, ou en cas de corticothérapie à forte dose, il est répété tous les ans		
Ostéonécrose : IRM du bassin	Au moindre doute clinique		
Suivi infectieux			
Infection et maladie à cytomégalo virus Réplication virale Statut sérologique du patient et réplication virale	En cas de signes cliniques et biologiques En fonction des habitudes et selon modalités définies par le centre de transplantation		
Infection à parvovirus B19	Pas de sérodiagnostic recommandé		
Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux	1 x / an		
Infection à HHV8 : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositifs	1 x / an		
Infections à virus Herpes simplex et virus varicelle-zona : traitement et prophylaxie idem population générale sauf : -en cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection HSV ou VZV -pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage	traitement parentéral par aciclovir en urgence prophylaxie par valaciclovir <i>per os</i> (hors AMM)		
Pneumocystose	Prophylaxie par cotrimoxazole ou si intolérance, par aérosols de pentamidine pendant au moins 6 mois		

Toxoplasmose	Diagnostic à évoquer devant fièvre inexplicquée ou symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme
Infection à BK virus : recherche dans le sang ; si + : à confirmer dans les 4 semaines et /ou suivi d'un test quantitatif dans le sang	Dépistage systématique pendant les 2 ^{èmes} années post-transplantation et en cas de lésions évocatrices sur biopsie rénale
Hépatite B Dosage plasmatiques des anticorps anti HBs Recherche des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire	1 x / an (rappel ou revaccination si Ac anti-HBs < 10 mUI/ml) En cas d'hépatite chronique liée au VHB
Hépatite C : recherche d'une évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC	1 x / an
Infection par le VIH : Recherche d'infection ano-génitale à papillomavirus	1 x / 6 mois
Tuberculose Radiographie du thorax et test tuberculinique cutané ou intradermoréaction à la tuberculine Bilan hépatique	Post-transplantation si non fait avant : test + si lésion > 5 mm entre 48 et 72 h après ; si test -, refaire 2 semaines après En cas de prophylaxie par isoniazide (ttt de 6 ou 9 mois) : au moins 1 x / 2 semaines pendant les 2 ^{ers} mois puis 1 x / mois
Infection à pneumocoque	Vaccinations antipneumococcique tous les 3 ans
Vaccinations	Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) contre-indiqués Vaccins inactivés autorisés
Suivi urologique et chirurgical	
Bandelette urinaire et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines 1 x / mois 1 x / 1 à 4 mois
Recherche d'un obstacle sur la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie	1 x / an
Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une HTA
Recherche d'un reflux vésico-urétral	En présence de pyélonéphrites aiguës récidivantes
Suivi de la fonction sexuelle	
Evaluation et prise en charge adaptées	A la demande du patient
Contraception et grossesse	
Contraception progestative	Le plus souvent proposée
Contraception oestroprogestative	Peut être utilisée mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique et veineux)
DIU	Généralement contre-indiqués
Grossesse : informations et prise en charge adaptées	Suivi obstétrical en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation
Suivi de la qualité de vie	
Education thérapeutique du patient	

QUESTIONNAIRE EQUIPE OFFICINALE

« Le point sur les traitements immunosuppresseurs et le suivi des patients greffés »

Ce questionnaire vise à cibler les points à aborder lors de la formation de l'équipe concernant les traitements immunosuppresseurs.

Modalités de prescription

Quelles sont les modalités de prescription des traitements immunosuppresseurs (prescription initiale...) ? *Cocher la ou les réponses justes*

- Prescription initiale hospitalière
- Prescription par un généraliste
- Valable 1 an
- Renouvellement par un médecin généraliste
- Médicament prescrit sur une ordonnance relative aux médicaments d'exception
- Prescription sur une ordonnance classique

Explication des traitements

Quels traitements immunosuppresseurs connaissez- vous ?

.....
.....
.....

Comment expliqueriez-vous ces traitements à vos patients ?

.....
.....
.....

Prise des traitements

Quelles sont les modalités de prise des traitements que vous avez cités ci-dessus (nombre de prises par jour, prise par rapport aux repas...) et quels conseils peut-on associer ?

.....
.....
.....

Effets indésirables

Quels sont les principaux effets indésirables des traitements immunosuppresseurs ? *Cocher la ou les réponses justes*

- HTA
- Toxicité rénale
- Sensibilité aux infections
- Hyperlipidémies
- Risque de cancers cutanés
- Hyperplasie gingivale

Interactions médicamenteuses

Pouvez-vous citer quelques une des interactions médicamenteuses principales ?

.....
.....
.....

Parcours de soin

Quels sont les éléments de suivi du patient sous immunosuppresseurs ?

.....
.....
.....

Remarques / Quels sont les points que vous aimeriez approfondir ?

.....
.....
.....

Annexe N°4 : Fiche récapitulative sur les traitements immunosuppresseurs

<p>Fiche récapitulative</p> <p>Délivrance des immunosuppresseurs</p>
--

Molécule	Spécialités	Modalités de prise	Conseils associés	EI	IM principales et CI
Ciclosporine	NEORAL® caps 10, 25, 50, 100 mg, sol buv 100mg/ml	2 prises par jour Mâcher les capsules si besoin	Essuyer la pipette avec un mouchoir plutôt que de la rincer à l'eau	Tox rénale Hypercholestérolé mie HTA Hypertrophie gingivale Hirsutisme Hypertrichose Hyperuricémie	PRADAXA CRESTOR RASILEZ Tacrolimus MillepertuisMéd néphrotox : AINS, AMphotéricine B, aminosides Inducteurs enz Inhibiteurs enz Diurétiques épargneurs de K, sels de K Jus de pamplemousse Occlusion intestinale
	SANDIMMUN® caps 25, 50, 100 mg, sol buv 100mg/ml	Dilution de la solution juste avant l'administration dans une boisson froide (pas d'eau pour SANDIMMUN®) Conservation de la solution 2 mois après ouverture			
Tacrolimus	PROGRAF® gél 0,5, 1, 5mg	2 prises par jour 1 prise par jour (LP)	Attention si sensibilité aux macrolides	Tox rénale Neurotoxicité (tremblements) Hyperglycémie voire diabète induit Troubles digestifs	PRADAXA Kétoconazole Millepertuis Inducteurs enz Inhibiteurs enz Méd néphrotox Diurétiques épargneurs de K, sels de K Jus de pamplemousse HS aux macrolides, allaitement
	ADVAGRAF® gél LP 0,5, 1, 3, 5mg	Prise 1 h avant ou 2- 3h après les repas			
	MODIGRAF® granulés pour susp buv 0,2 et 1mg	Prendre les gélules immédiatement après les avoir sorties du blister Ne pas avaler le dessiccant Prendre la solution juste après reconstitution, ne pas utiliser de contentant en PVC Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité			
	RAPAMUNE® cp 0,5, 1 et 2 mg, sol buv 1mg/ml	1 prise par jour Prise soit en même temps soit 4 h après la			

Sirolimus		ciclosporine		HTA Troubles hémato	Grossesse et allaitement, allergie à l'arachide et au soja pour la sol buv
		Soit toujours pendant soit toujours en dehors des repas			
		Diluer la solution buv dans 60ml d'eau ou de jus d'orange			
		Conserver la solution au frigo, max 30 jours après ouverture			
Everolimus	CERTICAN® cp disp 0,1 et 0,25 mg, cp 0,25, 0,50 et 0,75mg	2 prises par jour Prise en même temps que NEORAL® ou que le tacrolimus		Hypercholestérolémie Hypertriglycéri- démie HTA Troubles hémato	Jus de pamplemousse Grossesse et allaitement Allergie à l'arachide et au soja (sol buv)
		Soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas			
Azathioprine	IMUREL® cp 25 et 50mg	1 à 3 prises par jour Prendre pendant les repas Ne pas casser ou écraser les comprimés		Toxicité hémato Hépatotoxicité Pancréatite	Jus de pamplemousse Vaccin contre la fièvre jaune Allopurinol
Mycophénolate mofétil	CELLCEPT® gél 250mg, cp 500mg, pdre pour susp buv 1g/5ml	2 prises par jour Ne pas ouvrir ni écraser cp/gél Utiliser la sol dans les 2 mois après ouverture	Eviter tout contact poudre/ peau et muqueuses Recommen- dé de reconstituer la sol à l'officine	Hématotoxicité Téatogénicité	Jus de pamplemousse Grossesse et allaitement
Mycophénolate sodique	MYFORTIC® cp GR 180 et 360mg	2 prises par jour Prise soit toujours pendant soit toujours en dehors des repas		Hématotoxicité Téatogénicité	Jus de pamplemousse Grossesse et allaitement
Méthylprednisolone Prednisolone Prednisone	MEDROL® SOLUPRED® CORTANCYL®	Prise le matin au cours d'un repas	Régime pauvre en sucres et en sel		Jus de pamplemousse Etats infectieux et viroses en évolution, UGD en évolution

ATTENTION : Signes d'infection (**fièvre non expliquée, tension ou douleur du transplant, sang dans les urines, oligurie, anurie**), mauvais résultats biologiques, hospitalisation, vomissements, inobservance, survenue de diabète, projet de grossesse → **contacter le centre de transplantation**

Annexe N°5 : Trame d'entretien

INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LE PATIENT

(à remplir au préalable par la personne menant l'entretien)

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse / Téléphone :

Date de naissance :

Type de greffe et date:

Médecin traitant :

Médecin spécialiste / Centre de transplantation :

Traitement (joindre l'historique) :

Niveau d'observance : Bon Moyen Mauvais
(dates de renouvellement)

Date entretien 1 :

Date entretien 2 :

ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES GREFFE ET IMMUNOSUPPRESSEURS

	Entretien 1			Entretien 2		
1. Principe du traitement						
Le patient sait-il citer ses médicaments IS ?	A	PA	NA	A	PA	NA
Le patient connaît-il l'objectif de ses traitements ?	A	PA	NA	A	PA	NA
Le patient sait-il comment prendre ses médicaments ? (prises par rapport aux repas, reconstitution des solutions..)	A	PA	NA	A	PA	NA
Le patient sait-il que faire en cas d'oubli ?	A	PA	NA	A	PA	NA
Comprend-il l'importance de l'observance ?	A	PA	NA	A	PA	NA
2. Effets indésirables						
Le patient ressent-il des effets indésirables de ses traitements ?	A	PA	NA	A	PA	NA
Sait-il que faire pour pallier à ces EI ? (hyperplasie gingivale, repas équilibrés...)	A	PA	NA	A	PA	NA
Connait-il les précautions à prendre avec un traitement IS (risque infectieux et de cancer) ?	A	PA	NA	A	PA	NA
Connait-il les premiers signes évocateurs d'une	A	PA	NA	A	PA	NA

infection ?

Connait-il la conduite à tenir si les signes
apparaissent ? A PA NA A PA NA

Est-ce que c'est déjà arrivé ? OUI NON OUI NON

3. Autres traitements

Connait-il le but des autres traitements prescrits ? A PA NA A PA NA

Prend-il d'autres médicaments (automédication) ? OUI NON OUI NON

Connait-il des médicaments contre indiqués
avec son traitement ? A PA NA A PA NA

4. Alimentation

Sait-il quel traitement nécessite un régime alimentaire
particulier ? A PA NA A PA NA

Quel est le régime alimentaire du patient ?

.....
.....

5. Suivi / Parcours de soin

A quelle fréquence voit-il son généraliste ?

Spécialistes ?

.....
.....

.....
.....

Connait-il les principales surveillances post-greffe ? A PA NA A PA NA

Sait-il qu'il doit prévenir chaque professionnel A PA NA A PA NA
de santé qu'il prend des IS ?

6. Qualité de vie

Le patient a-t-il des activités sociales, de loisirs ? OUI NON OUI NON

Lesquelles ?.....

Pratique-t-il des activités sportives ? OUI NON OUI NON

Lesquelles ?.....

Comment le patient voit-il sa vie avec sa greffe, son traitement IS ?

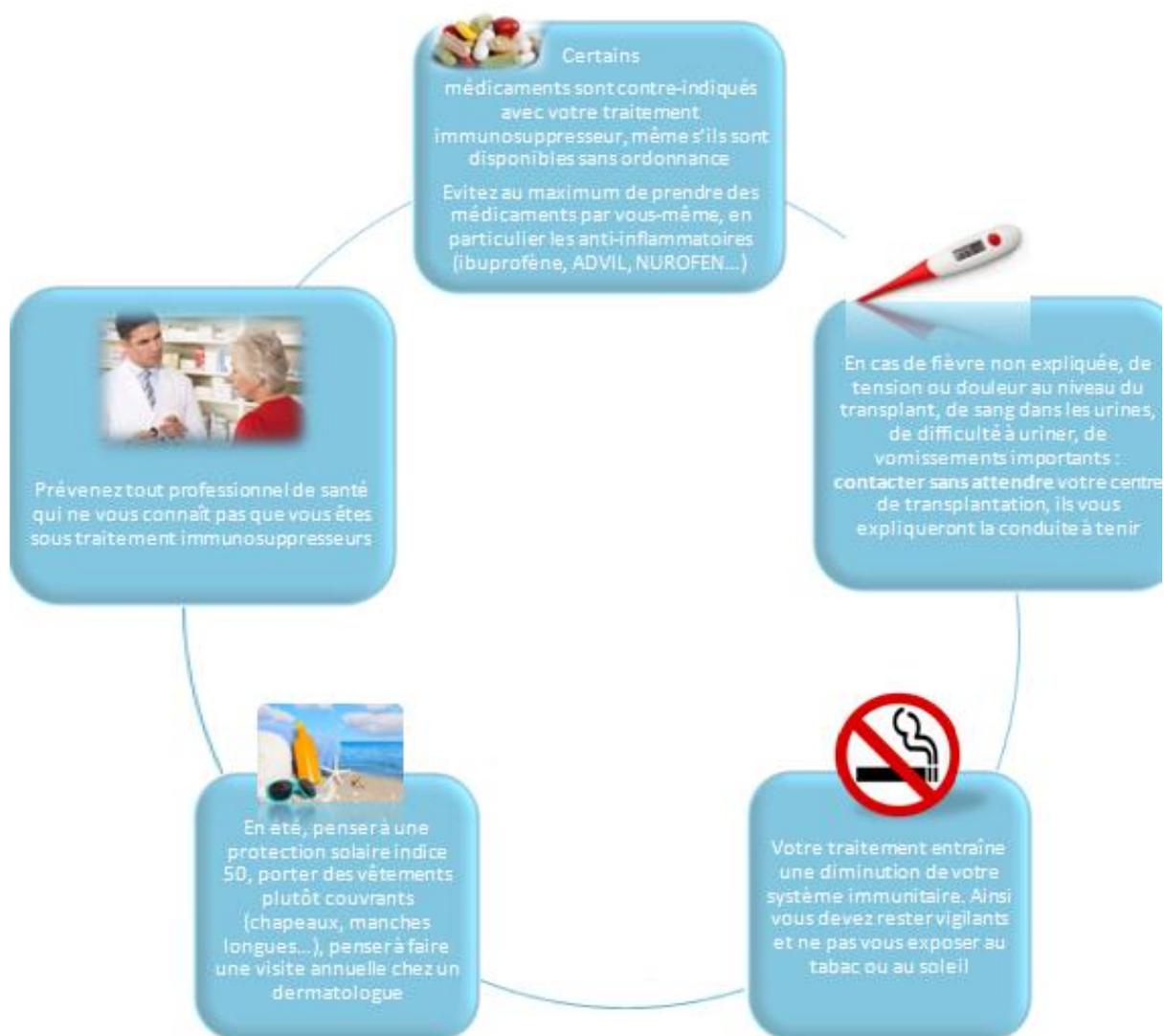
.....
.....
.....

SYNTHESE DE L'ENTRETIEN 1

Notes générales sur l'entretien :

Points à aborder lors du prochain entretien :

FICHE ENTRETIEN PERSONNALISEE



Pharmacie du Mail
20 rue de Penthièvre
52120 CHATEAUVILLAIN

Annexe N°7 : Questionnaire de satisfaction équipe

Veillez répondre aux questions suivantes, en notant votre degré de satisfaction de 0 à 5, où 0 signifie pas du tout satisfait, et 5 signifie très satisfait.

1) Qu'avez-vous pensé de la clarté de la présentation ?

0 1 2 3 4 5

2) Qu'avez-vous pensé de la durée de la présentation ?

0 1 2 3 4 5

3) Qu'avez-vous pensé du support de la présentation (powerpoint, support papier et fiche récapitulative) ?

0 1 2 3 4 5

4) Qu'avez-vous pensé des thèmes abordés en général ?

0 1 2 3 4 5

5) Que vous a apporté cette présentation, quels sont les points qui vous ont le plus marqué ?

.....
.....
.....
.....

6) Cette présentation a-t-elle répondu à vos attentes ? Pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

7) Qu'est ce qui vous a manqué au cours de cette formation ? (Qu'auriez-vous aimé aborder en plus ?)

.....
.....
.....
.....

8) Vous sentez-vous plus à l'aise après cette présentation pour dispenser un traitement immunosuppresseurs ? Pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

Annexe N°8 : Questionnaire de satisfaction patients

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

Vous avez participé à un projet sur les traitements immunosuppresseurs et vous avez eu un entretien individuel. Ce questionnaire vise à recueillir votre avis sur cet entretien et d'éventuelles idées d'amélioration.

A. Général

Veillez mettre une note à chaque item, où 0 signifie pas du tout satisfait, et où 5 signifie très satisfait

- | | | | | | | |
|---|-------|---|---|---|---|---|
| 1) Accueil en général (disponibilité, facilité à dialoguer,) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | <hr/> | | | | | |
| 2) Durée de l'entretien | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | <hr/> | | | | | |
| 3) Thèmes abordés pendant l'entretien | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | <hr/> | | | | | |
| 4) Nombre d'entretiens | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | <hr/> | | | | | |

B. Questions à réponses ouvertes

- 1) Avant votre participation à ce projet, aviez-vous la sensation d'avoir besoin d'un entretien avec votre pharmacien ? Pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

- 2) Que vous a apporté cet entretien ?

.....
.....
.....
.....

3) Quelles étaient vos attentes vis-à-vis de cet entretien ? A-t-il répondu à celles-ci ?

.....
.....
.....
.....

4) Auriez-vous aimé un second entretien ? Si oui, quels thèmes auriez-vous aimé aborder ? Si non, la fiche d'entretien personnalisée vous suffit-elle pour garder en tête les messages importants ?

.....
.....
.....
.....

5) Cet entretien arrive-t-il trop tôt, trop tard, au bon moment dans votre parcours de soin ? Pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

6) Pensez-vous que votre pharmacien peut jouer un rôle dans le bon déroulement de votre traitement, dans votre suivi ? Si oui, comment ?

.....
.....
.....

C. Commentaires libres (idées d'amélioration, remarques,)

.....

TITRE DE LA THESE : Le patient transplanté : rôle du pharmacien d'officine dans l'optimisation de sa prise en charge

AUTEUR : Marion Barberet

RESUME : La transplantation d'organe est une stratégie thérapeutique de dernier recours utilisée quand le patient est arrivé en phase terminale de sa maladie ou quand il est impossible de substituer un élément artificiel à l'organe défaillant. Elle a fait l'objet de progrès majeurs ces dernières décennies, et elle est aujourd'hui de plus en plus utilisée, grâce à l'amélioration des techniques de greffe mais aussi à celle des traitements immunosuppresseurs. Ces traitements visent à prévenir ou traiter le rejet aigu, et doivent être pris à vie, avec une observance rigoureuse, malgré les inconvénients qu'ils représentent : contraintes des horaires de prise, visites régulières au centre de transplantation, suivi biologique et effets indésirables. Face à ces difficultés et à la complexité des médicaments, le patient peut parfois se lasser de son traitement et devenir moins observant, s'exposant ainsi à un rejet de l'organe transplanté. Une étude basée sur la mise en place d'entretiens pharmaceutiques au sein d'une officine semi-rurale a été menée auprès de 5 patients transplantés afin d'analyser leurs connaissances / compétences sur leur traitement et proposer des pistes d'amélioration. Une information personnalisée a été proposée suite au premier entretien. Les patients ont apprécié le contact avec le pharmacien d'officine et constaté qu'il pouvait être un interlocuteur de proximité, entre les consultations au centre de transplantation. La mise en place d'un tel dispositif nécessite une formation adaptée des équipes officinales, ainsi que des relations interprofessionnelles optimisées. Les résultats obtenus, malgré le faible nombre de patients inclus, sont encourageants. Ils démontrent l'intérêt d'intégrer le pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients transplantés, en relais des professionnels de santé hospitaliers.

MOTS-CLES : Transplantation d'organes, greffe, traitement immunosuppresseur, observance, entretiens pharmaceutiques