

**THÈSE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

*Stéphanie Ringayen-Patchemoutou*

---

*Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2012*

**La place du pharmacien d'officine dans le conseil aux patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organes**

**Président :** Mme BIGOT-CORBEL Edith, Maître de conférence universitaire de biochimie

**Membres du jury :** M. David FELDMAN, Pharmacien praticien hospitalier  
Mme Isabelle NICOLLEAU, Présidente du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Pays de Loire  
Mme Anne GOURVES, Pharmacien d'officine

# Sommaire

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PARTIE I : LA TRANSPLANTATION D'ORGANES.....</b>	<b>8</b>
1-1 Généralités sur la transplantation d'organes.....	9
1-1-1 L'histoire de la transplantation et ses lois.....	9
1-1-1-1 Historique.....	9
1-1-1-2 Les lois relatives à la transplantation d'organes.....	10
1-1-2 Généralités sur les différents organes transplantés.....	11
1-1-2-1 La transplantation rénale [1] [7] [8] [9].....	13
1-1-2-2 La transplantation hépatique [1] [9] [10] [11].....	14
1-1-2-3 La transplantation cardiaque [1] [9] [12].....	16
1-1-2-4 La transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire [13] [14] [15].....	17
1-1-2-5 La transplantation pancréatique [1] [13] [16].....	18
1-2 Les médicaments utilisés en transplantation.....	19
1-2-1 Les médicaments immunosuppresseurs [17].....	19
1-2-1-1 Les anti-calcineurines [18].....	22
1-2-1-1-1 Ciclosporine [18] [19].....	23
1-2-1-1-2 Tacrolimus [18].....	26
1-2-1-2 Les anti-métabolites [18].....	28
1-2-1-2-1 Azathioprine [18].....	29
1-2-1-2-2 Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique [18].....	31
1-2-1-3 Les inhibiteurs de la mTOR [18].....	34
1-2-1-3-1 Sirolimus ou rapamycine [18].....	34
1-2-1-3-2 Evérolimus [18].....	36
1-2-1-4 Les glucocorticoïdes [18] [20].....	38
1-2-1-5 Les anticorps anti-lymphocytaires [18].....	42
1-2-1-5-1 Basiliximab [18].....	43
1-2-1-5-2 Daclizumab [18].....	43
1-2-1-5-3 Anticorps monoclonal OKT3 [18].....	44
1-2-1-5-4 Globulines antilymphocytaires [18].....	45
1-2-2 Les traitements associés.....	46
1-2-2-1 Traitements préventifs et curatifs des infections.....	47
1-2-2-1-1 Infections bactériennes [21] [22] [23] [24].....	47
1-2-2-1-2 Infections fongiques [22].....	50
1-2-2-1-2 Infections virales [22].....	53
1-2-2-1-2 Infections parasitaires [22].....	55
1-2-2-2 Traitement des risques cardio-vasculaires [25] [26] [27] [30].....	57
1-2-2-2-2 Les antiagrégants plaquettaires.....	58
1-2-2-2-3 Les hypolipémiants.....	59

1-2-2-3 Traitements des troubles digestifs [18] [31].....	61
1-2-2-3-1 Les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) .....	61
1-2-2-3-2 Les laxatifs.....	61
1-2-2-3-3 Les anti-diarrhéiques.....	61
1-2-2-4 Traitements psychotropes [32].....	62
1-2-2-4-1 Les anxiolytiques [18].....	63
1-2-2-4-2 Les hypnotiques.....	63
1-2-2-5 Traitements des carences en vitamines et en éléments minéraux [18] [33].....	64
1-2-2-5-1 Carence en fer (Fe).....	64
1-2-2-5-2 Carence en potassium (K) .....	65
1-2-2-5-3 Carence en vitamine D.....	65
<b>PARTIE II : LES CONSEILS AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS.....</b>	<b>66</b>
2-1 Les patients et leur traitement .....	67
2-1-1 Les plans de prise.....	67
2-1-2 La place de l'éducation thérapeutique .....	68
2-1-2-1 Définition de l'éducation thérapeutique.....	69
2-1-2-2 Les aspects législatifs.....	69
2-1-2-3 Un outil pédagogique : les fiches d'information et d'aide à la prise de médicaments du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière de Paris [41].....	72
2-2 Les conséquences des traitements dans la vie des patients .....	73
2-2-1 Les contraintes quotidiennes liées aux traitements .....	73
2-2-2 Les risques à long terme .....	75
2-3 Les informations sur les situations d'alerte.....	78
2-4 Les règles hygiéno-diététiques .....	79
2-4-1 Les règles d'hygiène .....	80
2-4-2 Les règles alimentaires .....	81
2-5 Les différentes associations pour les patients et témoignages .....	81
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>86</b>
<b>ANNEXES :.....</b>	<b>90</b>

## Sommaire des figures

figure 1 : Répartition des greffes en 2010 en France selon l'Agence de Biomédecine

figure 2 : Évolution des greffes d'organes de 2000 à 2010 en France selon l'Agence de Biomédecine

figure 3 : Schéma de la réponse immunitaire spécifique

figure 4 : Ciclosporine

figure 5 : Tacrolimus

figure 6 : Azathioprine

figure 7 : Mycophénolate

figure 8 : Sirolimus

figure 9 : Evérolimus

## **Sommaire des tableaux**

tableau I : Activités relatives des hormones glucocorticoïdes et corticoïdes de synthèse

tableau II : Recommandations pour le traitement de la dyslipidémie chez les patients transplantés

## INTRODUCTION

La greffe ou la transplantation d'organe est un acte chirurgical consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, appelé « greffon » ou « transplant » et provenant d'un donneur. Elle peut s'effectuer à partir d'un donneur vivant, d'un donneur en état de mort encéphalique ou à partir d'un patient après arrêt cardiaque définitif. C'est un domaine en constante évolution auquel la population médicale et non médicale se montre particulièrement sensible. Auprès du donneur et du receveur, ce sont de nombreux professionnels médicaux et sociaux qui interviennent.

Je me suis intéressée à ce sujet en effectuant mon 4<sup>ème</sup> stage AHU (Année Hospitalo-Universitaire) au sein de l'Unité de Transplantation Thoracique (UTT) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Entourée d'une équipe médicale pluridisciplinaire constituée de médecins, pharmaciens hospitaliers, infirmiers, aides-soignants, psychologues et kinésithérapeutes, je me suis demandée quel rôle peut jouer le pharmacien d'officine dans la prise charge des patients greffés. Lorsqu'il dispense leurs traitements, le pharmacien d'officine est, en effet, de par sa disponibilité, un interlocuteur régulier des patients transplantés. C'est dans ce cadre que, tout au long de mon stage à l'UTT, j'ai souhaité m'investir en tant que futur pharmacien d'officine auprès des patients et au sein de l'équipe médicale.

Un premier chapitre sera consacré à une approche théorique de la transplantation, ainsi que des médicaments utilisés. Dans un second temps, à partir de mon expérience au sein de l'UTT, je préciserai le rôle du pharmacien d'officine auprès des patients transplantés, tout particulièrement dans les conseils associés aux traitements.

# **PARTIE I :**

## **LA TRANSPLANTATION D'ORGANES**

## 1-1 Généralités sur la transplantation d'organes

L'histoire de la greffe a commencé dès le XIXème siècle et a concerné de plus en plus d'organes.

### 1-1-1 L'histoire de la transplantation et ses lois

En parallèle des découvertes, plusieurs lois ont été votées en France afin de réglementer le don et la greffe d'organes.

#### 1-1-1-1 Historique

Aujourd'hui la transplantation d'organe est un acte chirurgical réalisé quotidiennement par des médecins et dans de nombreux pays. Cependant, il a fallu de multiples expériences, soldées par des succès et des échecs, pour arriver à la maîtrise actuelle de la technique de transplantation. Je vais donc vous exposer l'histoire de la greffe de 1856 à nos jours [1] :

- 1856 : **JF Reverdin**, un Français, couvre les surfaces sans peau de petites pièces d'épiderme étendues sur une plaie ;
- 1890-1895 : **Locke** puis **Ringer** découvrent des milieux nutritifs pour perfuser et conserver un organe isolé ;
- 1906 : **M Jaboulay**, un Français, greffe un rein de porc au coude d'une femme ;
- 1907 : **Zirm** réalise la première greffe de cornée humaine ;
- 1933 : **Yu Voronoy** réalise la première transplantation de rein issu d'un donneur mort sur une femme atteinte d'insuffisance rénale ;
- 1949 : un Français, **J Dausset**, découvre l'existence des anticorps dirigés contre les globules blancs chez les patients polytransfusés ;
- 1950 : **R Lauwer**, un Américain, réalise l'exérèse puis la greffe de rein ;
- 1952 : **J Hamburger**, **L Michon**, **N Oeconomos** et **J Vaysse** : première greffe de rein à partir d'un donneur vivant (de la mère au fils : Marius Renard), le receveur survivra trois semaines après la greffe ;
- 1954 : le laboratoire Wellcome découvre les premiers immunosuppresseurs évitant le rejet du greffon ;
- 1955 : **N Shumway**, un Américain, met au point le moyen de conserver le cœur au

froid afin de pouvoir opérer ;

- 1956 : **G Mathe**, un Français, réalise une greffe de moelle osseuse ;
- 1957 : **J Dausset** découvre les différents groupes leucocytaires ;
- 1962 : **J Dausset** et **J Hamburger** collaborent pour réaliser la première greffe compatible grâce à la découverte des groupes tissulaires HLA (Human Leucocyt Antigen) ;
- 1963 : **H Bismuth** lance le programme français de greffe de foie ;
- 1967 : **C Barnard**, un Sud-Africain, réalise la première greffe cardiaque humaine. La première greffe cardiaque en France est réalisée en 1968 par **C Cabrol** ;
- 1969 : **J Hardy**, un Américain, réalise une greffe de poumon ;
- 1980 : l'équipe du Professeur **E Gluckman** découvre dans le sang de cordon ombilical la présence de cellules souches très performantes qui seront greffées sur des malades de petit gabarit ;
- 1982 : un immunosuppresseur, la ciclosporine est mis sur le marché ;
- 1985 : première greffe à Nantes ;
- 1986 : **R Caln**, un Britannique, réalise la première transplantation coeur-poumons-foie ;
- 1991 : création de l'UTT au CHU de Nantes.

### **1-1-1-2 Les lois relatives à la transplantation d'organes**

À partir de 1887, de nombreuses lois et de nombreux mouvements autour de la greffe d'organe voient le jour. Voici les lois qui ont changé de manière considérable le don et la transplantation d'organes [2] [3] :

- Loi du 15 novembre 1887 : (toujours en vigueur) loi relative à la liberté des funérailles. Cette loi admettait qu'une personne puisse mettre sur son testament le sort de sa dépouille mortelle. Il est ainsi possible de faire don de son corps, après sa mort, à la faculté de médecine. À cette époque, l'utilisation du corps s'inscrivait essentiellement dans une perspective de recherche et d'enseignement médical.
- Loi du 7 juillet 1949 : loi Lafay. Cette loi autorisait les prélèvements anatomiques après décès, en vue de la greffe de cornée, chaque fois que la personne décédée avait, par disposition volontaire, légué ses yeux à un établissement public ou à une œuvre privée, pratiquant ou facilitant la pratique de cette opération.

- Loi 22 décembre 1976 : loi Caillavet. Il s'agit de la première grande loi en matière de don d'organes qui a constitué un cadre juridique permettant le prélèvement de divers organes et tissus. De plus, avec l'augmentation des besoins en greffes, cette loi s'est également tournée vers la présomption de consentement aux prélèvements après décès.
- Loi du 29 juillet 1994 : les lois de bioéthique [4]. Ces lois encadrent toutes les activités médicales et de recherche qui utilisent les éléments du corps humain : dons d'organes, assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal, recherche génétique... En ce qui concerne le don d'organes, cette loi est relative au respect du corps humain, ainsi qu'au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Elle décrit notamment la non-commercialisation du corps humain, l'anonymat et la gratuité des dons, le consentement préalable du donneur, qui est révoquant à tout moment, l'interdiction de publicité au profit d'une personne ou d'une institution déterminée. Cette loi a été révisée le 6 août 2004, l'innovation principale concernant la transplantation est l'élargissement du don d'organe en vue de greffe à la famille du receveur et à la personne vivant avec le receveur depuis au moins deux ans. Les lois de bioéthique précisent également que toute personne majeure est considérée comme consentante au prélèvement de ses organes et tissus après sa mort si elle n'en a pas manifesté le refus de son vivant. Pour les mineurs, seuls les parents sont autorisés à consentir, par écrit, au prélèvement. Le refus au don d'organe doit être enregistré dans un registre national automatisé géré par l'Établissement Français des Greffes. Ce Registre National de Refus (RNR) compte actuellement 50 000 personnes. Cette inscription est révoquant à tout moment. Le taux de refus en France est relativement stable et oscille toujours autour de 30% (personnes inscrites au RNR et refus familiaux).

### **1-1-2 Généralités sur les différents organes transplantés**

Actuellement en France on sait greffer avec succès six organes : le rein, le foie, le cœur, le pancréas, les poumons et l'intestin. Les transplantations les plus couramment réalisées sont celles du rein (61% des greffes) et du foie (23% des greffes) (figure 1).

## Répartition des greffes en 2010

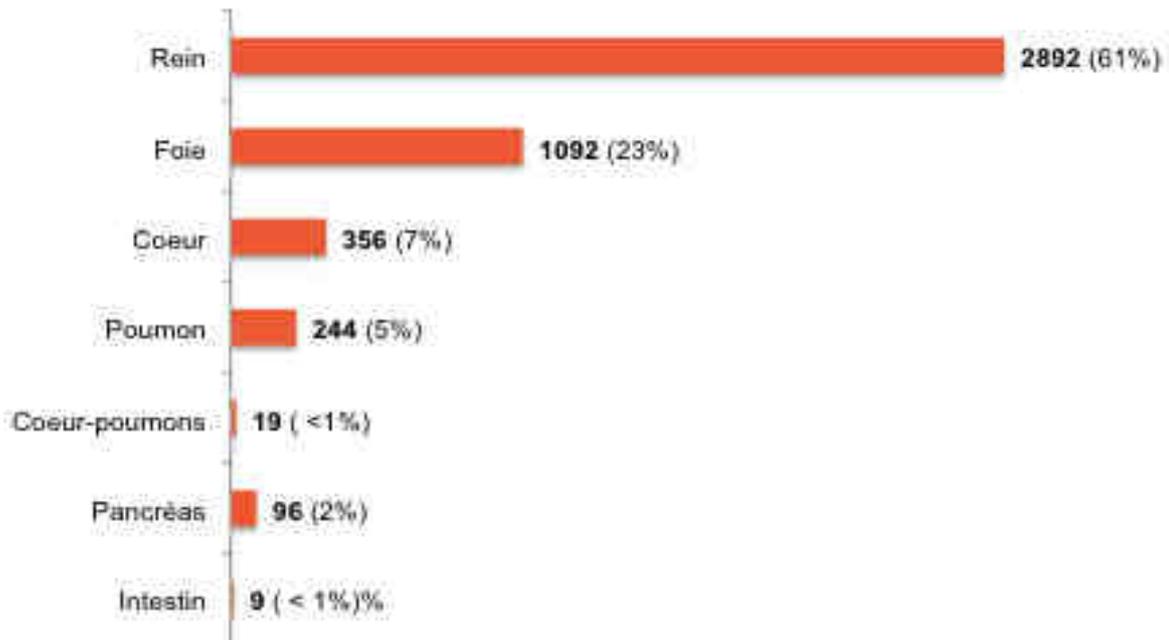


figure 1 : Répartition des greffes en 2010 en France selon l'Agence de Biomédecine [5]

En 2010, 4708 organes au total ont été greffés (figure 2). Cependant, 15 619 personnes étaient en attente de greffe. Il existe une pénurie de greffon, qui a été constatée et dénoncée lors d'un colloque international les 4 et 5 mai 2009 avec la participation du Collectif du Don d'Organes. Plusieurs intervenants ont insisté sur la nécessité de mettre à la disposition du grand public un autre registre que le Registre National de Refus, qui consisterait, à l'inverse, à protéger la volonté explicitement exprimée des donneurs d'organes et de tissus. Ce registre n'est actuellement pas mis en place.

## Greffes d'organes : évolution 2000-2010

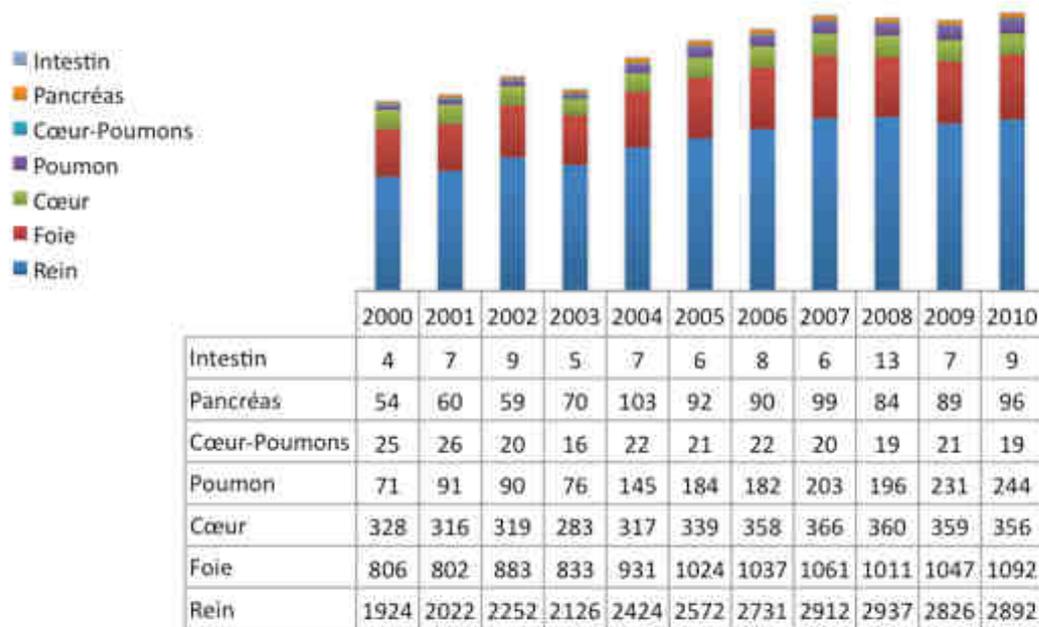


figure 2 : Évolution des greffes d'organes de 2000 à 2010 en France selon l'Agence de Biomédecine [6]

Depuis 10 ans, le rein reste l'organe le plus greffé, suivi par le foie (figure 2). Sur les quatre dernières années, il y a quelques points qui n'ont pas évolué. Par exemple, on constate que la liste d'attente de greffe ne cesse d'augmenter et que, par ailleurs, le nombre de greffons n'augmente pas de façon proportionnelle à la demande. En voici quelques chiffres d'après France ADOT : en 2006, le nombre de malades ayant eu besoin d'une greffe était de 12 531 ; en 2007, ce chiffre s'élève à 13 143 ; en 2008, il était de 13 748 ; en 2009, de 14 392 ; et en 2010, de 14 400. On observe également que le nombre de morts par manque de greffon reste constant et très élevé, soit environ 800 personnes par an .

### **1-1-2-1 La transplantation rénale** [1] [7] [8] [9]

Le rein est l'organe le plus couramment greffé. En effet, en 2010 il représente 61% des greffes, soit 2892 organes greffés (figure 1). La transplantation peut s'effectuer à partir de donneurs morts ou de donneurs vivants.

La première greffe de rein fut réalisée par Yu Voronoy en 1933 à Kiev (Ukraine) sur une femme atteinte d'une insuffisance rénale. Le greffon était issu d'un donneur mort.

Cependant, la patiente n'a survécu que 14 jours après la greffe car l'organe transplanté n'a jamais fonctionné. C'est en 1952 que la première greffe de rein eut lieu en France à Paris. Le greffon provenait d'un donneur vivant, en l'occurrence une mère avait donné un rein à son fils. Le patient n'a survécu que 21 jours suite à un rejet d'organe. La première réussite en matière de greffe de rein eut lieu à Boston (États-Unis) en 1954 par Joseph Murray. Il greffa à un patient un rein prélevé sur son frère jumeau monozygote. Il n'y eu donc pas de rejet puisque les caractéristiques tissulaires étaient rigoureusement identiques.

La transplantation rénale doit être envisagée chez tout patient ayant une insuffisance rénale avancée c'est à dire un DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (valeur normale = 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Il faut également que le patient soit volontaire et que le bénéfice attendu soit supérieur aux risques induits par l'intervention et les traitements immunosuppresseurs.

Il existe des contre-indications absolues à la transplantation rénale : cancer métastatique, pathologie psychiatrique rendant la prise des immunosuppresseurs incertaine, ou cross match positif juste avant la greffe. Un cross match est une étude de compatibilité réalisée systématiquement avant chaque greffe pour prévenir le risque de rejet hyperaigu. En pratique, il s'agit de prélever d'un côté le sérum et les lymphocytes du receveur et de l'autre le complément du donneur, afin de rechercher si le receveur possède des anticorps spécifiques dirigés contre le greffon. Les contre-indications relatives sont définies par un risque supérieur au bénéfice, par exemple un âge élevé ou la présence d'une comorbidité lourde. Les contre-indications temporaires sont la présence d'une infection évolutive ou d'un antécédent de cancer de moins de 5 ans.

### **1-1-2-2 La transplantation hépatique** [1] [9] [10] [11]

La transplantation hépatique représente 23% des greffes en France en 2010, soit 1092 organes greffés (figure 1). Elle s'effectue principalement à partir de donneurs en état de mort encéphalique, mais elle peut aussi être réalisée à partir de donneurs vivants. Cette dernière technique fait courir un risque important au donneur. Dans ce cas-là, le greffon est constitué d'une partie du foie qui va se régénérer par la suite. Elle est essentiellement pratiquée sur des enfants dans quelques centres hospitaliers en France.

La première transplantation hépatique fut réalisée en 1963 par le Professeur Thomas Starzl à Denver (États-Unis) sur un enfant de 3 ans souffrant d'une atrésie des voies biliaires. Cependant, l'opération n'a pas pu être finalisée car le patient décéda d'une hémorragie. C'est

en 1968 que le docteur Jean Claude Clot opéra la première transplantation hépatique en France. Le patient survécut quelques semaines. Avec le découverte, en 1982, de la ciclosporine, un puissant immunosuppresseur, la transplantation hépatique se développa et connut de nombreux succès. Jusqu'à cette époque, tous les greffons étaient issus de donneurs morts. C'est en 1988 que la première transplantation d'un donneur vivant eut lieu. Celle-ci fut effectuée sur un adulte. Après cette réussite, de nombreuses transplantations hépatiques à partir de donneurs vivants furent réalisées sur des enfants.

La transplantation hépatique s'adresse aux patients ayant une insuffisance hépatique terminale. Les principales indications sont :

- les maladies cholestatiques chroniques du foie (cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante chez l'adulte, et atrésie des voies biliaires chez l'enfant). Les critères de transplantation sont une bilirubinémie croissante supérieure à 100  $\mu\text{mol/l}$  ou des éventuelles complications ;
- les maladies parenchymateuses chroniques du foie (cirrhose due à une infection virale B ou C, hépatite chronique auto-immune, alcoolisme). Dans le cas d'une cirrhose à virus B, la réinfestation du greffon par le virus représente un risque élevé. C'est pour cela qu'une administration prolongée à doses très élevées d'immunoglobulines anti-HBs (Hépatite B) après la greffe est indispensable. Dans les cirrhose à virus C, la persistance du virus est constante mais ne représente pas de risques pour la survie du patient. En ce qui concerne la cirrhose alcoolique, la transplantation n'est envisagée qu'après une période d'abstinence d'au moins 6 mois ;
- les hépatites fulminantes et sub-fulminantes ;
- les cancers primitifs du foie ;
- certaines maladies métaboliques et génétiques avec une atteinte hépatique (maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, hémochromatose génétique décompensée au stade de cirrhose).

Les contre-indications à la transplantation hépatique sont :

- une cirrhose alcoolique non sevrée ;
- des tumeurs hépatiques en dehors des critères favorables à la transplantation ;
- une défaillance respiratoire ou cardiaque ;
- un déficit immunitaire congénital ou acquis (ex : VIH) ;
- une atrophie cérébrale.

### **1-1-2-3 La transplantation cardiaque [1] [9] [12]**

La transplantation cardiaque représente 7% des greffes, soit 356 organes greffés en 2010 (figure 1). Depuis 2006, le nombre de transplantations cardiaques a légèrement diminué ; en effet, cette opération reste essentiellement limitée par la faible disponibilité des greffons. Cependant, les besoins ne cessent d'augmenter. Cette transplantation s'effectue uniquement à partir de donneurs en état de mort encéphalique.

La première greffe de cœur a été réalisée en Afrique du Sud en 1967 par le Professeur Christian Barnard sur un homme de 53 ans. Le greffon provenait d'une femme de 25 ans décédée d'un accident de voiture. Malheureusement, le receveur ne survécut que quelques jours, il mourut d'une infection pulmonaire. La première transplantation cardiaque en France fut effectuée par le Professeur Cabrol à la Pitié-Salpêtrière.

La principale indication de la greffe de cœur est l'insuffisance cardiaque grave et irréversible. Celle-ci est caractérisée par une gêne fonctionnelle (essoufflement important, asthénie extrême) et une résistance à tout traitement. La transplantation cardiaque est aussi réalisée pour certaines cardiopathies congénitales.

Avant toute transplantation, il faut réaliser un bilan médical et psychologique afin de savoir s'il existe d'autres maladies rendant difficile la surveillance ou la prescription de nouveaux traitements.

Il existe de nombreuses contre-indications à la transplantation cardiaque. La principale est la présence chez le receveur d'une hypertension artérielle pulmonaire qui se traduit par une élévation des résistances pulmonaires (en cas d'atteinte du poumon, une greffe cœur-poumon est alors nécessaire). Les autres contre-indications sont :

- une espérance de vie courte ;
- un cancer évolutif ;
- une infection grave ;
- des phlébites et embolies pulmonaires à répétition ;
- une toxicomanie et un éthyisme chronique ;
- une maladie athéromateuse évolutive (athérosclérose) ;
- un diabète de type 1 compliqué ;
- une insuffisance hépatique ;
- une insuffisance rénale très évoluée ;
- des troubles psychiques et une instabilité psychosociale ;

- un ulcère digestif non contrôlé ;
- une diverticulose du côlon non contrôlée ;
- une séropositivité au VIH ;
- une ostéoporose sévère ;
- une obésité sévère ;
- une maladie immunologique avec atteinte cardiaque.

Les contre-indications permettent d'éviter les situations dans lesquelles le patient ne serait pas compliant, ainsi que celles qui assombrissent le pronostic post-opératoire du patient. Tout refus de mettre un patient sur la liste d'attente de greffe doit être motivé de façon claire et explicite. Ce refus pourra être transitoire. En cas d'aggravation clinique la décision de réinscription sur liste pourra être discutée si le patient avait initialement été récusé en raison de symptômes non invalidants. De même, certaines circonstances peuvent conduire à envisager de nouveau l'inscription sur la liste d'attente de greffe, par exemple une abstinence de 6 mois pour un patient éthylique chronique.

#### **1-1-2-4 La transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire** [13] [14] [15]

Les greffes de poumon et de cœur-poumon sont liées. La transplantation pulmonaire représente 5% des greffes en 2010, en France, soit 244 organes greffés, et la transplantation cœur-poumon représente moins de 1 % des greffes en France en 2010, soit 19 patients (figure 1).

Ces deux greffes s'effectuent principalement à partir de donneurs en état de mort encéphalique. Ces greffes sont certainement les plus délicates à réaliser ; en effet, les poumons sont des organes très fragiles. Cette fragilité est en partie responsable de la pénurie de greffons.

La première greffe de poumons fut tentée par le Professeur Hardy en 1963 aux États-Unis, mais elle fut un échec. En effet, le patient décéda quelques heures après la greffe. Par la suite, de nombreuses tentatives de transplantation furent réalisées aux États-Unis, mais il y eut de nombreux échecs. Les principales raisons étaient la difficulté à contrôler le rejet et les infections pulmonaires, ainsi que les problèmes de cicatrisation au niveau des sutures bronchiques. C'est dans les années 80 aux États-Unis, suite à la découverte d'un puissant antirejet, la ciclosporine, que la transplantation pulmonaire connut de véritables succès.

C'est en 1981 que le Professeur N. Shumway, un pionnier de la transplantation

cardiaque, réalise aux États-Unis les premières transplantations cœur-poumon chez des patients atteints de maladies touchant à la fois le cœur et la circulation pulmonaire.

Les indications de ces deux transplantations sont :

- les fibroses pulmonaires primitives ;
- la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème ;
- la mucoviscidose et les bronchiectasies ;
- l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.

Il existe trois types d'interventions : la transplantation cardio-pulmonaire (indiquée pour l'hypertension artérielle pulmonaire et la mucoviscidose), la transplantation mono-pulmonaire (indiquée pour la BPCO, l'emphysème et la fibrose pulmonaire) et la transplantation bi-pulmonaire (indiquée dans tous les autres cas).

Les transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires connaissent des contre-indications :

- une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère ;
- un diabète avec des complications graves ;
- un antécédent de cancer dans les deux à cinq années précédentes ;
- un état nutritionnel médiocre ;
- une infection à VIH, hépatite B ou C, une infection pulmonaire active à *Mycobacterium tuberculosis* ;
- une ostéoporose grave ;
- d'autres pathologies graves compromettant la survie à long terme ;
- une toxicomanie ;
- une maladie psychiatrique grave empêchant de se conformer au schéma thérapeutique pré- et post-greffe.

Comme pour toutes les transplantations, des tests sont réalisés avant la greffe avec le consentement du receveur et les équipes médicales pluridisciplinaires effectuent une évaluation pour déterminer si le patient est prêt physiquement et psychologiquement à être greffé.

### **1-1-2-5 La transplantation pancréatique** [1] [13] [16]

La transplantation pancréatique représente 2% des greffes en 2010 en France, soit 96 patients greffés (figure 1). Cette greffe se faisait uniquement à partir de donneurs en état de

mort encéphalique, mais en 2005 au Japon, l'équipe du Docteur Matsumoto réalisa la première greffe de pancréas à partir d'un donneur vivant. En effet, dans ce pays, les prélèvements d'organes sur des cadavres ne sont pas autorisés. La greffe de pancréas à partir d'un donneur vivant fut réalisée par injection de cellules des îlots de Langerhans dans le foie du receveur. Ces cellules furent prélevées sur le pancréas d'une femme de 54 ans. Une semaine après l'injection, la patiente diabétique synthétisa elle-même de l'insuline, et la donneuse était en bonne santé.

La première transplantation de pancréas fut réalisée en 1966 par les Professeurs Richard Lillehei et William Kelly aux États-Unis. Malheureusement, cette transplantation connut de nombreux échecs, notamment des complications septiques graves observées lors des premières greffes. Actuellement, cette transplantation reste une technique chirurgicale complexe principalement à cause de la gestion des sécrétions exocrines du pancréas. Malgré la transplantation des îlots de Langerhans et l'apparition de nouvelles techniques, le taux de guérison du diabète reste faible.

La principale indication de la transplantation pancréatique est le diabète de type 1. Seuls les patients diabétiques avec de nombreuses complications rénales et devant subir des dialyses fréquentes sont inscrits sur la liste d'attente de greffe. Très souvent, une greffe de pancréas est associée à une greffe rénale. En effet, les complications micro- et macro-angiopathiques du diabète peuvent provoquer une insuffisance rénale terminale. Les deux organes sont alors transplantés en même temps.

## **1-2 Les médicaments utilisés en transplantation**

Les principaux traitements utilisés à la suite d'une transplantation sont les immunosuppresseurs. Ces médicaments sont prescrits à vie pour éviter tout rejet de greffe.

Il y a également des médicaments prescrits en prévention des risques liés à la transplantation d'organes et à la prise des médicaments immunosuppresseurs, ainsi que pour le traitement des complications liées à la greffe d'organes.

### **1-2-1 Les médicaments immunosuppresseurs** [17]

Nous allons faire un rappel sur la réponse immunitaire spécifique afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des immunosuppresseurs.

On distingue trois grandes étapes dans la réaction immunitaire spécifique. La première

étape est la phase d'induction dans les organes lymphoïdes (ex : le thymus). Il s'agit de la reconnaissance de l'antigène par les Lymphocytes T (LT) ainsi que leur activation. Ensuite intervient la phase d'amplification et de différenciation où les cellules sélectionnées vont connaître de nombreuses mitoses : c'est l'expansion clonale. Puis la phase effectrice, qui présente une voie cellulaire et une voie humorale, va mener à la destruction du non-soi. Dans la cas de la greffe d'organes la dernière étape représente la destruction des cellules de l'organe greffé. Lors de cette étape, les LT8 différenciés en LT cytotoxiques (LTc) vont lyser les cellules qui sont à l'origine de leur sélection. Au moment du contact avec la cellule cible, les LTc sécrètent une protéine appelée perforine qui va perforer la membrane de la cellule cible, ce qui provoque sa destruction. De leur côté, les plasmocytes vont sécréter dans le milieu intérieur un grand nombre d'anticorps qui reconnaîtront les antigènes, c'est-à-dire les cellules du greffon. L'ensemble cellules de greffon et anticorps sera détruit par les cellules phagocytaires : c'est ce qu'on appelle le rejet de greffe.

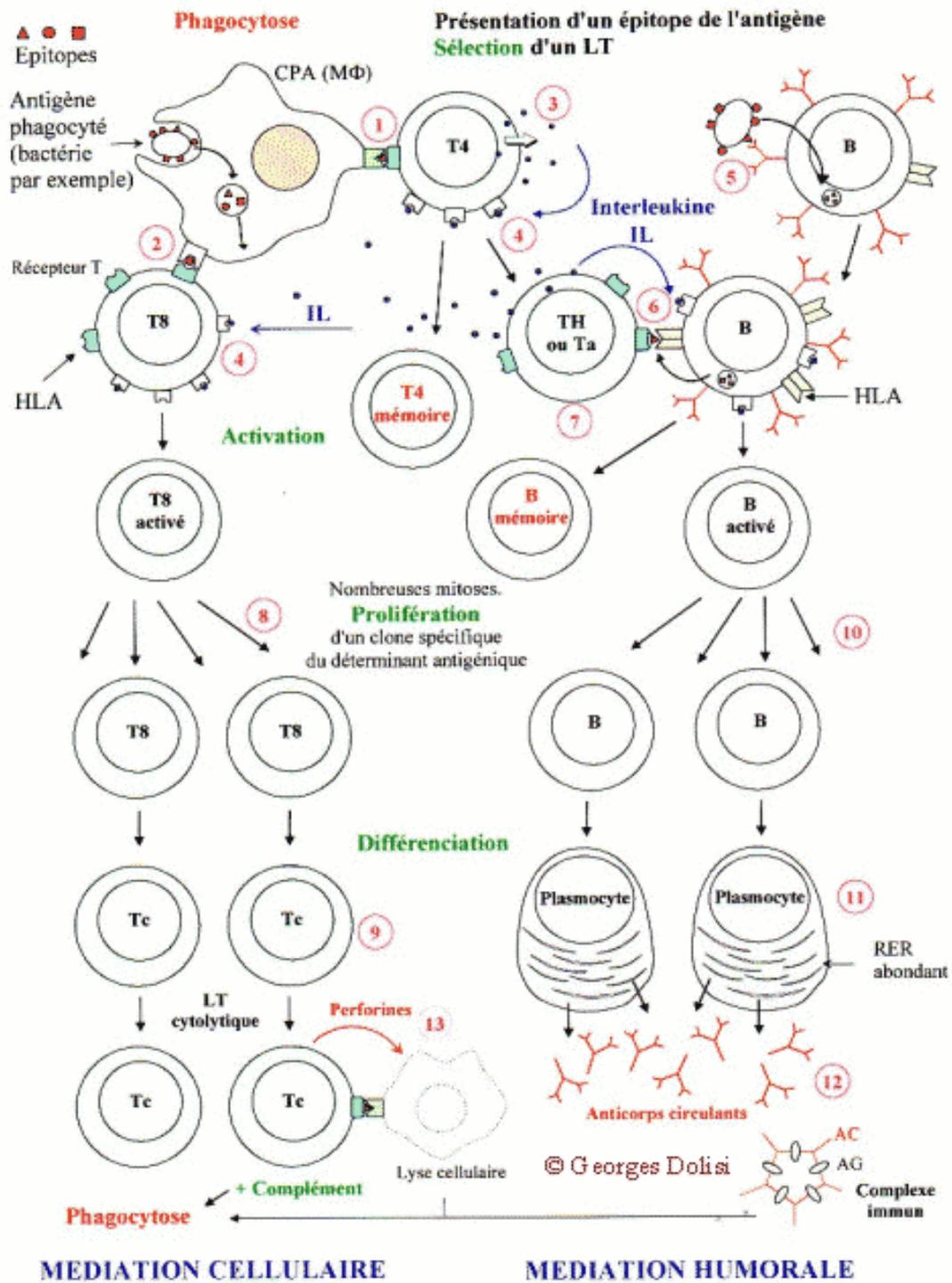


figure 3 : schéma de la réponse immunitaire spécifique [17]

(1) et (2) : Les macrophages, les lymphocytes B, ou les cellules infectées par des bactéries par exemple, digèrent des antigènes (Ag) puis présentent à leur surface des épitopes associés aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Un contact direct s'effectue alors avec les lymphocytes T. Selon l'antigène représenté par le CMH (ou HLA) ce sont les lymphocytes T4 ou T8 qui vont réaliser ce contact. Cela se traduit au niveau des LT4 par une

sécrétion de médiateurs chimiques activateurs : les interleukines (IL).

(3) : Les LT4 et les LT8 naïfs élaborent ensuite des récepteurs membranaires spécifiques de l'IL sécrétée par les LT4.

(4) : Les IL se fixent alors au niveau des récepteurs, ce qui engendre une auto-activation des lymphocytes. On les appelle alors les LT activés.

(5) (6) et (7) : Médiation humorale : d'un autre côté, un épitope de l'antigène sélectionne un lymphocyte B (LB) présentant à sa surface des anticorps spécifiques de l'Ag. Ces LB expriment alors à leur surface le complexe HLA/Ag. Ce complexe est reconnu par les LT4 qui vont sécréter à nouveau des IL. Ces IL vont à leur tour activer les LB qui vont devenir des LB activés.

(8) : Médiation cellulaire : auto-activés par les IL, les LT4 et LT8 vont subir de nombreuses mitoses : c'est l'expansion clonale. Les LT4 appelés LT4 helper ou auxiliaires vont devenir plus nombreux et les LT8 ou LT cytotoxiques se différencient en un clone de cellules tueuses.

(11) : Les LB se multiplient eux aussi et se différencient en plasmocytes. Ces cellules vont sécréter des Ac spécifiques de l'Ag identifié.

En parallèle, certains lymphocytes ne se différencient pas, ce sont les lymphocytes mémoires qui ont une durée de vie très longue.

### **1-2-1-1 Les anti-calcineurines** [18]

Les anti-calcineurines sont des principes actifs inhibiteurs de la calcineurine. L'inhibition de cette enzyme provoque un arrêt réversible et sélectif de la production d'interleukine 2 (IL2) par les lymphocytes T4. L'IL2 est un facteur de croissance et de différenciation des Lymphocyte T4, T8 et B. Cela empêche donc la réponse immunitaire spécifique, autrement dit le rejet de greffe. Cependant, les fonctions phagocytaires et l'hématopoïèse sont préservées.

Dans cette classe, on retrouve la ciclosporine et le tacrolimus.

### 1-2-1-1-1 Ciclosporine [18] [19]

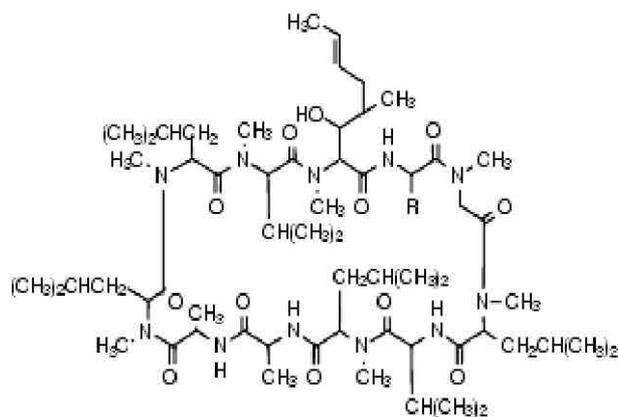


figure 4 : ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur essentiel mis sur le marché en 1982. Elle a été découverte en 1972 par le laboratoire Sandoz au cours d'une étude dirigée par le docteur Hartmann F Stähelin.

La ciclosporine est un médicaments extrait du mycélium d'un micromycète : *Tolypocladium inflatum*.

Ce principe pénètre dans le cytoplasme des LT4 où il se lie à une enzyme, la cyclophiline. Le complexe ciclosporine/cyclophiline se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique ce qui conduit à l'accumulation de phosphoprotéines parmi lesquelles le NF-AT (Nuclear factor of activated T cells) sous forme phosphorylée. Sous cette forme les phosphoprotéines ne pénètrent pas dans le noyau et n'induisent pas de synthèse d'interleukines. Par conséquent, la ciclosporine inhibe la formation de lymphocytes T4 et T8.

#### Spécialités :

- NEORAL® : capsules de 10, 25, 50, et 100 mg , boîte de 60 capsules ; solution buvable à 100mg/ml (flacon de 50ml gradué de 0,5 à 4 ml).

Remarque : il s'agit d'une micro-émulsion à résorption orale améliorée.

- SANDIMMUM® : capsules de 25, 50 et 100 mg , boîte de 50 capsules ; solution buvable à 100mg/ml (flacon de 50ml gradué de 0,5 à 4 ml).

Remarque : il s'agit d'une macro-émulsion à résorption orale moins importante que le NEORAL®.

Par voie orale, les posologies sont de 6 à 15 mg/kg/24h en 2 à 3 prises, puis elles sont réduites

progressivement jusqu'à 2 à 8 mg/kg/24h en 2 prises.

- SANDIMMUN injectable : 10 ampoules de 1 ml (= 50 mg de ciclosporine) ; 10 ampoules de 5 ml (= 250 mg de ciclosporine).

Par voie injectable, les posologies sont de 2 à 5 mg/kg/24h avec relais rapide per os. Il est administré en perfusion IV (intraveineuse) lente en 2 à 6 heures ou en continu sur 24 heures, après dilution dans un soluté salé ou glucosé isotonique dans la proportion de 1/20 à 1/100.

Ces spécialités nécessitent une PIH (Prescription Initiale Hospitalière) semestrielle, et elles doivent être conservées entre 15 et 25°C, elles sont sensibles au froid.

#### Pharmacocinétique :

La ciclosporine est un peptide très lipophile. Son absorption digestive est rapide (concentration obtenue en 2 à 4 heures), mais elle est variable. L'absorption de la ciclosporine est sensible aux sels biliaires et à l'alimentation. En effet les sels biliaires favorisent l'émulsion et donc l'absorption, alors que les aliments gras la ralentissent.

Sa lipophilie entraîne une forte fixation aux protéines plasmatiques (environ 95%, d'où une faible biodisponibilité).

Sa métabolisation est quasi-exclusivement hépatique sous forme de métabolites actifs.

Son élimination est essentiellement biliaire/fécale.

Sa demi-vie est de 6 à 16 heures.

#### Indications :

- Transplantation d'organes (rein, coeur, poumon, foie, pancréas) en monothérapie ou avec de faibles doses de corticoïdes et/ou avec l'azathioprine ;
- Greffes de moelle osseuse (prévention du rejet en association au méthotrexate, traitement du rejet, prévention et traitement de la réaction du greffon contre l'hôte) ;
- Traitement en deuxième intention :
  - psoriasis sévères et étendus ;
  - dermatites atopiques sévères de l'adulte ;
  - syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimales ou hyalinoses segmentaires et focales primitives de l'adulte et de l'enfant, cortico-résistants et cortico-dépendants ;

- polyarthrites rhumatoïdes sévères et actives ;
- aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle ;
- indications en cours d'évaluation : myasthénies résistantes à l'azathioprine associée aux corticoïdes, uvéites non infectieuses sévères, cirrhoses biliaires primitives.

Contre-indications :

- allaitement (déconseillé) ;
- hypersensibilité connue à la ciclosporine ;
- affection maligne récente ou évolutive ;
- infection évolutive.

Précautions d'emploi :

Surveillance régulière de la concentration sanguine de ciclosporine (60 à 250 ng/ml dans le sang total) pour adaptation de la posologie. Surveillance des fonctions rénales et hépatiques.

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur qui peut être utilisé au cours de la grossesse.

Effets indésirables :

- néphrotoxicité : insuffisance rénale aiguë précoce et réversible, ou insuffisance rénale chronique progressive (essentiellement après une transplantation rénale) ;
- hépatotoxicité : hépatites cholestatiques rares et réversibles à l'arrêt du traitement ;
- hyperuricémie avec possibilité de crises de goutte ;
- hirsutisme (30%), acné, alopécie ;
- hypertrophie gingivale ;
- hypertension artérielle (surtout chez les transplantés cardiaques) ;
- œdème du visage ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissement, diarrhées ;
- hyperkaliémie ;
- sensations transitoires de brûlures des mains et des pieds ;
- tremblements ;

- réactions allergiques (surtout la forme injectable).

Interactions médicamenteuses :

- contre-indication avec le tacrolimus et le millepertuis ;
- risque d'hyperkaliémie avec les diurétiques d'épargne potassique ;
- risque de rhabdomyolyse avec certaines statines ;
- risque de sous-dosage avec les inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants, antituberculeux ;
- risque de sur-dosage avec les inhibiteurs enzymatiques : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes calciques, antifongiques azolés, macrolides (sauf spiramycine), inhibiteurs des protéases ;
- risques accru de néphrotoxicité : tacrolimus, aminosides, amphotéricine B, ganciclovir ;
- éviter les vaccins à virus vivants atténués.

**1-2-1-1-2 Tacrolimus** [18]

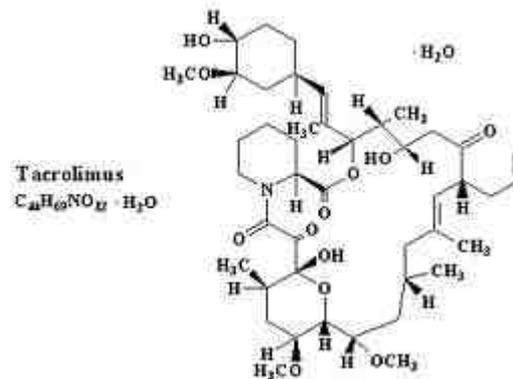


figure 5 : tacrolimus

Le tacrolimus a été isolé au Japon à partir d'un *Streptomyces*. Le tacrolimus a le même mécanisme d'action que la ciclosporine, mais au lieu de se fixer sur la cyclophiline, il se fixe sur une protéine appelée FKBP. Ce complexe va également se fixer sur la calcineurine et engendrer l'inhibition de la synthèse d'interleukines.

Spécialités :

- PROGRAF® : gélules de 0,5, 1 ou 5 mg, boîte de 50 gélules ; solution injectable de 5mg/ml, boîte de 10 ampoules.

- ADVAGRAF® : gélules à libération prolongée de 0,5, 1 et 5 mg , boîte de 50 gélules.

Par voie orale, les posologies sont de 0,10 à 0,30 mg/kg/24h en 2 prises à prendre 1 heure avant ou 2 heures après les repas, puis adaptation selon les concentrations plasmatiques.

Par voie injectable, les posologies dépendent de la transplantation. Pour une transplantation hépatique la posologie initiale est de 0,01 à 0,05 mg/kg/24h, ajustée ensuite pour obtenir une concentration sanguine comprise entre 5 et 15 ng/ml. Pour une transplantation rénale ou cardiaque, la posologie initiale est de 0,05 mg/kg/24h, ajustée ensuite pour obtenir une concentration sanguine comprise entre 5 et 15 ng/ml.

#### Pharmacocinétique :

Le tacrolimus a une faible résorption digestive (biodisponibilité inférieure à 20%). De plus, sa résorption est réduite par les aliments riches en graisses.

Sa lipophilie entraîne une forte fixation aux protéines plasmatiques (99%).

Sa métabolisation hépatique par le cytochrome P450 3A4 est importante.

Son élimination biliaire se fait sous forme de métabolites hydroxylés.

Sa demi-vie est de 17,6 heures.

Il y a un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

#### Indications :

- prévention du rejet aigu d'organe après allogreffe rénale, hépatique ou cardiaque ;
- traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres immunosuppresseurs.

#### Contre-indications :

- galactosémie congénitale ;
- syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ;
- déficit en lactate ;
- hypersensibilité connue au tacrolimus ou à d'autres macrolides ;
- hypersensibilité connue à l'huile de ricin polyoxyéthylénée (pour les formes injectables).

### Précautions d'emploi :

- surveiller la pression artérielle, l'ECG, faire un bilan neurologique et visuel, mesurer la glycémie à jeun, NFS (Numération Formule Sanguine), hémostase, fonction hépatique et rénale ;
- éviter l'exposition solaire et aux rayons UV ;
- surveiller la concentration plasmatique du tacrolimus en cas de diarrhées pour adapter la posologie.

### Effets indésirables :

- anémie, leucopénie, coagulopathie ;
- hyperglycémie voire diabète induit ;
- hyper- ou hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie ;
- anxiété, confusion, dépression, convulsion, AVC ;
- néphrotoxicité : insuffisance rénale aiguë précoce et réversible, ou insuffisance rénale chronique progressive (surtout après une transplantation rénale).

### Interactions médicamenteuses :

- contre-indication avec la ciclosporine, le kétoconazole et le millepertuis ;
- risque d'hyperkaliémie : diurétique hyperkaliémiant, apport de potassium ;
- risque de surdosage avec les inhibiteurs enzymatiques : jus de pamplemousse, amiodarone, antagonistes calciques, antifongiques azolés, macrolides (sauf spiramycine), inhibiteurs des protéases ;
- Risques d'immunodépression excessive et de pseudo-lymphomes avec les globulines antilymphocytaires et les cytostatiques.

### **1-2-1-2 Les anti-métabolites [18]**

Un anti-métabolite est un médicament qui empêche l'utilisation d'une substance dans un métabolisme normal. Dans le cas de la transplantation d'organes, les anti-métabolites utilisés simulent la purine ou la pyrimidine. Ils sont donc incorporés dans l'ADN. Ils remplacent les bases azotées qui auraient dû être intégrées dans l'ADN au cours de la phase S du cycle cellulaire, entraînant l'arrêt du développement normal et de la division cellulaire. Les anti-métabolites ont donc une action cytotoxique et antiproliférative sur les cellules

hématopoïétiques et sur les lymphocytes T.

Dans cette famille on retrouve l'azathioprine et les mycophénolates.

#### 1-2-1-2-1 Azathioprine [18]

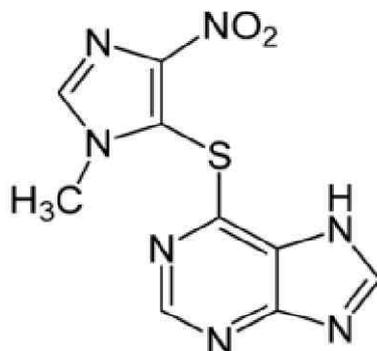


figure 6: azathioprine

L'azathioprine est un analogue des bases puriques.

#### Spécialités :

- IMUREL® : comprimés pelliculés non sécables de 25 mg, boîte de 50 comprimés ; comprimés pelliculés non sécables de 50 mg, boîte de 100 comprimés ; flacon de 50 mg d'azathioprine, voie IV, réservé aux hôpitaux.

Par voie orale, les posologies pour une transplantation d'organes sont de 5mg/kg/jour en traitement d'attaque, puis de 1 à 4 mg/kg/jour en 1 à 3 prises.

Par voie injectable, la posologie est identique à la voie orale. Cette voie n'est utilisée que lorsque la voie orale est impossible.

#### Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide et complète.

L'azathioprine est métabolisée en mercaptopurine. Elle est dégradée par la xanthine-oxydase.

Son élimination est principalement urinaire, et en majeure partie sous forme d'acide thio-urique inactif mais qui garde une toxicité hématopoïétique.

#### Indications :

- prévention du rejet de greffe en association avec d'autres immunosuppresseurs ou des

corticoïdes ;

- maladies auto-immunes et inflammatoires (en particulier en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance afin de réduire la posologie des corticoïdes) : lupus érythémateux disséminés, polyarthrite rhumatoïde sévère, myasthénie, hépatite auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique acquise auto-immune, sclérodermie, pemphigus, dermatomyosite, polymyosite.

Contre-indications :

- grossesse ;
- allaitement ;
- hypersensibilité connue au produit ;
- exposition au soleil.

Précautions d'emploi :

- éviter le contact prolongé des comprimés avec la peau ;
- éviter l'exposition solaire ;
- surveiller l'hémogramme de façon hebdomadaire les deux premiers mois, puis tous les trois mois : diminuer ou arrêter en cas de leucopénie ( $< 2\ 500/\text{mm}^3$ ) ou de thrombopénie ( $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ), en particulier en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ;
- en cas de grossesse : possibilité de troubles hématologiques et de déficits immunitaires avec infections sévères chez le nouveau-né exposé in utero.

Effets indésirables :

- leucopénie dose-dépendante (réversible en 1 à 2 semaines) ;
- néphrotoxicité : insuffisance rénale aiguë précoce et réversible, ou insuffisance rénale chronique progressive (surtout après une transplantation rénale) ;
- alopecie réversible ;
- hépatite cholestatique ;
- rares : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), hypersensibilité (frissons et fièvre, vertiges, éruption cutanée...).

### Interactions médicamenteuses :

- risque d'aplasie médullaire avec les inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol) ;
- curarisants : antagonisme (curare non dépolarisant) ou agonisme (curare dépolarisant) ;
- cytostatiques : effets additifs sur l'hématopoïèse ;
- vaccins vivants atténués.

### 1-2-1-2-2 Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique [18]

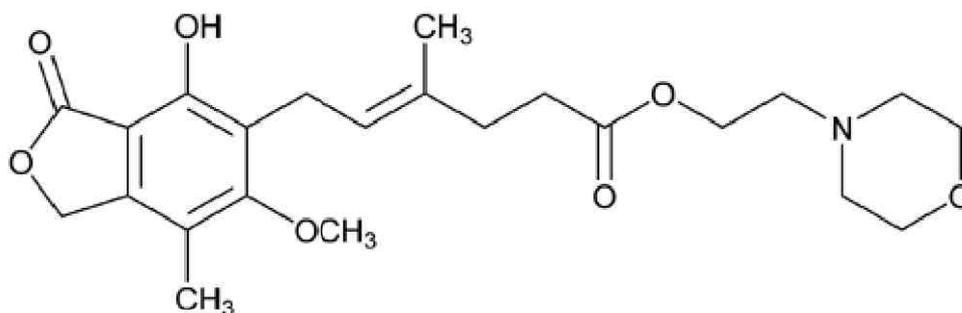


figure 7: mycophénolate

Les mycophénolates mofétil et sodique sont des prodrogues du MPA (Acide Mycophénolique). Il a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T mais sans être incorporé à l'ADN. Il agit en inhibant de façon sélective, non compétitive et réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase et donc la synthèse des purines.

### Spécialités :

Mycophénolate mofétil :

- CELLCEPT® : comprimés de 500 mg, boîte de 50 comprimés ; gélules de 250 mg , boîte de 100 gélules ; flacon de 110 g de poudre à reconstituer, suspension buvable ; 4 flacons de 500 mg de poudre à diluer dans du G5 (glucose à 5 %).

Par voie orale, les posologies sont pour les adultes de 1 à 1,5 g en 2 prises par jour, en dehors des repas. Et pour les enfants de 2 à 18 ans les posologies sont de 600 mg/m<sup>2</sup> en 2 prises par jour, sans dépasser 2 g par jour.

Par voie injectable, la posologie est de 1 g en 2 prises par jour.

Mycophénolate sodique :

- MYFORTIC® : comprimés de 180 mg , boîte de 120 comprimés ; comprimés de 360 mg , boîte de 120 comprimés.

Uniquement par voie orale. Les posologies pour l'adulte sont de 720 mg en 2 prises par jour, en dehors des repas. Pas de spécialité pour les enfants.

Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide mais elle est diminuée de 40 % par les aliments (d'où la prise des comprimés en dehors des repas).

Forte fixation de la forme active MPA aux protéines plasmatiques (97 %).

Métabolisation hépatique en glycuronide phénolique inactif (MPAG) et élimination urinaire (90%).

Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Indications :

- prévention de rejet aigu d'organe après allogreffe rénale ou cardiaque, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes.

Contre-indications :

- grossesse et allaitement ;
- hypersensibilité connue au produit ;
- allergie au polysorbate 80 pour les formes injectables ;
- déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase, tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Précautions d'emploi :

- réduire la dose de 50 % chez les personnes âgées ;
- si le débit de filtration glomérulaire est  $< 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , la dose maximale sera de 1g/jour ;
- envisager l'interruption en cas de neutropénie ;
- limiter l'exposition au soleil et aux UV ;

- surveiller l'apparition d'une neutropénie avec notamment la NFS hebdomadaire le premier mois, puis tous les 15 jours pendant 2 mois, puis chaque mois ;
- contacter le médecin en cas d'infection, d'ecchymose ou de saignement ;
- éviter les vaccins vivants atténués ;
- prudence en cas d'affection évolutive du tube digestif car l'efficacité du mycophénolate pourrait être diminuée.

Effets indésirables :

- troubles digestifs (32% des cas) : gastralgies, nausées et vomissements, diarrhée, constipation, candidose, plus rarement hémorragie ou perforation gastro-intestinale ;
- troubles hématologiques (51,5 % des cas) : neutropénie parfois sévère soit moins de 500/ $\mu$ l dans 0,5% des cas, anémie, thrombopénie ;
- survenue d'infection : infections généralisées, pneumonie, infections urinaires, infections à CMV, herpès, zona... ;
- risque accru de lymphomes et autres tumeurs malignes, notamment cutanées en cas d'immunodépression excessive ;
- autres : syndrome pseudo-grippal, céphalées, douleurs, vertiges, insomnies, somnolence, tremblement, hypertension artérielle, œdème, élévation de la créatininémie, hématurie, protéinurie, nécrose tubulaire, dyskaliémie, élévation des transaminases, hyperglycémie, hypophosphorémie, hyperlipidémie, acné, rashes cutanés.

Interactions médicamenteuses :

- association déconseillée avec l'azathioprine ;
- association à utiliser avec précaution avec :
  - aciclovir et probénécide : compétition possible au niveau de l'excrétion tubulaire donc risque d'augmentation de la concentration des deux produits ;
  - ganciclovir et cotrimoxazole : mécanisme d'action très proche donc risque de surdosage ;
  - colestyramine : réduction du cycle entéro-hépatique du mycophénolate donc risque de diminution de la concentration ;
  - antiacides : diminution de l'absorption du mycophénolate ;
- vaccins à virus vivants atténués.

### **1-2-1-3 Les inhibiteurs de la mTOR [18]**

La mTOR est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui régule la prolifération, la croissance et la mobilité cellulaires, la transcription et la synthèse protéique. Le terme mTOR provient de l'anglais : *Mammalian target of rapamycin*, ce qui signifie en français : cible de la rapamycine chez les mammifères. Parmi les inhibiteurs de la mTOR, on retrouve le sirolimus et l'évérolimus.

#### **1-2-1-3-1 Sirolimus ou rapamycine [18]**

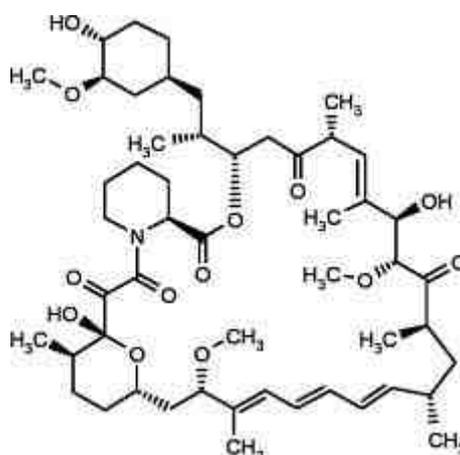


figure 8: sirolimus

Le sirolimus bloque la transduction du signal lymphocytaire en aval de l'IL2. Il inhibe donc la prolifération des lymphocytes.

Outre son action immunosuppressive, il s'agit également d'un médicament antiprolifératif et antiangiogénique. Un éventuel bénéfice antitumoral est en cours d'étude.

#### **Spécialités :**

- RAPAMUNE® : comprimés de 1 mg, boîte de 30 comprimés ; comprimés de 2 mg, boîte de 30 comprimés ; solution buvable à 1mg/ml, flacon de 60 ml.

En une prise par jour avec au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Il doit être pris 4 heures après la ciclosporine. Lors d'un traitement d'initiation, le sirolimus est associé avec la ciclosporine. La dose de charge du sirolimus est comprise entre 3 et 15 mg dès que possible après la transplantation, puis 5 mg par jour. La posologie est ensuite adaptée pour obtenir une concentration sanguine résiduelle comprise entre 4 et 12 ng/ml. Pour le traitement d'entretien,

la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie du sirolimus doit être ajustée afin d'obtenir une concentration sanguine de 12 à 20 ng/ml ; chez les sujets pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut pas être envisagée, l'association ciclosporine et sirolimus ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation.

#### Pharmacocinétique :

La résorption digestive est faible, soit une biodisponibilité de 14%.

Métabolisation importante par le cytochrome P450 3A4, d'où de nombreuses interactions médicamenteuses.

Élimination essentiellement fécale (plus de 91%).

Demi-vie d'élimination de 62 heures (plus ou moins 16 heures).

Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

#### Indications :

- prévention du rejet de greffe chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. En association avec les corticoïdes et la ciclosporine pendant 2 à 3 mois, puis avec les corticoïdes seuls si la ciclosporine peut être progressivement arrêtée.

#### Contre-indications :

- hypersensibilité au sirolimus ;
- grossesse et allaitement à éviter.

#### Précautions d'emploi :

- éviter en cas de reprise retardée de la fonction rénale et en cas de tubulopathie aiguë, car le sirolimus inhibe la tubulogénèse réparatrice ;
- éviter autour d'une intervention chirurgicale car le sirolimus retarde la cicatrisation de façon considérable ;
- réduire les doses de 30% en cas d'insuffisance hépatique ;
- surveillance de la concentration plasmatique ;
- limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV.

### Effets indésirables :

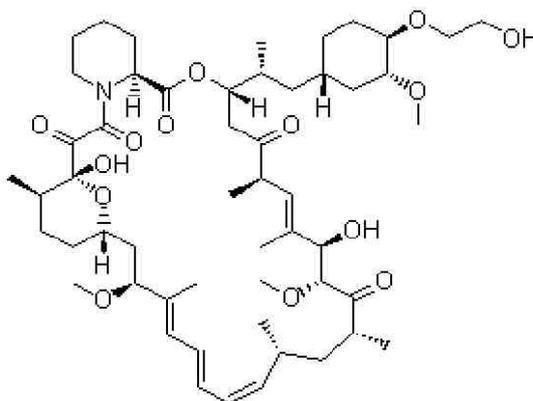
- hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie (dans 50 % des cas) ;
- troubles digestifs (dans 30 % des cas) : diarrhées, constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements ;
- troubles hématologiques : anémie (23 à 57% des cas), thrombocytopénie (13 à 30% des cas) ;
- autres : acné, aphtes, rashes cutanés, retard de cicatrisation, pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale, arthralgie, céphalées, tremblements, risque accru d'infections notamment urinaires.

### Interactions médicamenteuses :

Association déconseillée avec :

- inhibiteurs du CYP450 3A4 : inhibiteurs calciques, macrolides sauf la spiramycine, inhibiteurs des protéases, antifongiques azolés, le jus de pamplemousse ;
- inducteurs du CYP450 3A4 : anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), anti-infectieux (griséofulvine, éfavirenz, névirapine, rifamycine, rifampicine), tabac, alcoolisme chronique et millepertuis ;
- contraceptifs oraux car le sirolimus diminue leur clairance.

### **1-2-1-3-2 Évériolimus** [18]



*figure 9: évériolimus*

L'évérolimus a le même mécanisme d'action que le sirolimus. Mais il inhibe de manière générale la prolifération stimulée par les facteurs de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, telles que, par exemple, les cellules musculaires

lisses.

Spécialités :

- CERTICAN® : comprimés de 0,1 mg, boîte de 60 ; comprimés de 0,25mg, boîte de 60 ; comprimés oro-dispersibles de 0,25 mg, boîte de 60 ; comprimés de 0,5mg, boîte de 60 ; comprimés de 0,75mg, boîte de 60.

Les comprimés sont à prendre avec un verre d'eau sans les écraser, et soit toujours pendant un repas soit toujours en dehors des repas. Pour les adultes, la posologie initiale est de 0,75 mg 2 fois par jour à débiter le plus tôt possible après la transplantation. La posologie est ensuite ajustée tous les 4 à 5 jours jusqu'à une concentration sanguine résiduelle optimale comprise entre 3 et 8 ng/ml. Comme pour le sirolimus, l'évérolimus est associé avec la ciclosporine et l'arrêt de la ciclosporine doit se faire progressivement. Une adaptation de la posologie est nécessaire chez les insuffisants hépatiques uniquement.

Pharmacocinétique :

La résorption digestive est réduite par les aliments riches en graisse.

Forte fixation aux protéines plasmatiques (74%).

Métabolisation hépatique par le CYP450 3A4 et la glycoprotéine P.

Élimination essentiellement fécale (80%).

Demi-vie de 28 heures (plus ou moins 7 heures).

Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Indications :

- prévention du rejet de greffe chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale ou cardiaque. L'évérolimus doit être associé à la ciclosporine sous forme de micro-émulsion et à des corticoïdes.

Contre-indications :

- hypersensibilité à l'évérolimus et au sirolimus ;
- grossesse et allaitement.

### Précautions d'emploi :

- surveillance des concentrations résiduelles dans le sang en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- éviter l'exposition au soleil et aux UV ;
- les infections opportunistes sont plus fréquentes avec l'évérolimus d'où une prophylaxie des infections à *Pneumocystis carinii* pendant les 12 premiers mois et des infections à CMV pendant les 3 premiers mois ;
- surveillance de la fonction rénale, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

### Effets indésirables :

- dyslipidémie ;
- infections : fongiques, virales, bactériennes ;
- troubles hématologiques : anémie, leucopénie, troubles de la coagulation, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique ;
- troubles digestifs : diarrhée, nausées et vomissements ;
- réactions allergiques : œdème de Quincke, éruptions cutanées ;
- épanchement péricardique, pleural et pneumonie ;
- tumeur maligne, lymphome, syndrome lymphoprolifératif, cancer cutané.

### Interactions médicamenteuses :

#### Association déconseillée avec :

- inhibiteurs du CYP450 3A4 : inhibiteurs calciques, macrolides sauf la spiramycine, inhibiteurs des protéases, antifongiques azolés, pamplemousse.
- inducteurs du CYP450 3A4 : anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), anti-infectieux (griséofulvine, éfavirenz, névirapine, rifamycine, rifampicine), tabac, alcoolisme chronique et millepertuis.

### **1-2-1-4 Les glucocorticoïdes [18] [20]**

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens appelés également AIS. Leur principale indication est donc liée à leur activité anti-inflammatoire. Cependant, les glucocorticoïdes ont aussi un effet antiallergique et un effet immunodépresseur à forte dose, ce qui nous intéresse plus particulièrement dans le cas de la transplantation d'organes.

On retrouve les glucocorticoïdes naturels tel que l'hydrocortisone et la cortisone, et les corticoïdes de synthèse : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, triamcinolone, paraméthasone, bétaméthasone, dexaméthasone et cortivazol, pour ne citer que les plus couramment utilisés.

*Tableau I : activités relatives des hormones glucocorticoïdes et corticoïdes de synthèse [20]*

	<b>Activité anti-inflammatoire</b>	<b>Activité minéralo-corticoïde</b>	<b>Equivalence de doses</b>	<b>Demi-vie biologique (heures)</b>
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone et Prednisone	4	0.8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3 mg	> 60

Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes sont des hormones. Ils se fixent sur les récepteurs des glucocorticoïdes au niveau du cytoplasme des cellules. Le complexe récepteur-hormone est activé et pénètre dans la cellule, puis dans le noyau cellulaire où il se fixe sur la région promoteur du gène cible : le GRE (Élément de Réponse aux Glucocorticoïdes). Le complexe ainsi fixé sur l'ADN provoque une régulation de l'expression des gènes cibles spécifiques. Cette régulation peut être de deux types : la transrépression ou la transactivation. La transrépression correspond à une diminution de la transduction de certaines protéines, par exemple une diminution de la production d'IL2. La transactivation correspond à une augmentation de la transduction de certaines protéines. Cette dernière est responsable de la plupart des effets indésirables des glucocorticoïdes.

En ce qui concerne leur effet immunosuppresseur, les glucocorticoïdes agissent en diminuant l'immunité cellulaire par une inhibition des gènes codant pour les cytokines (exemple : IL1, IL2...). Cela a pour conséquence une diminution de la production des

lymphocytes T. Les glucocorticoïdes diminuent également l'immunité humorale par réduction de l'expansion clonale des lymphocytes B et, en conséquence, la synthèse d'immunoglobulines.

Sur les prescriptions médicales destinées aux patients transplantés, on retrouve généralement un immunosuppresseur associé à un corticoïde de synthèse.

#### Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide mais variable.

Les glucocorticoïdes sont inactivés par biotransformation en 17-cétostéroïdes, puis élimination urinaire sous forme conjuguée.

Passage transplacentaire et dans le lait maternel.

#### Contre-indications :

- grossesse : retard de croissance possible ;
- hypertension artérielle sévère ;
- diabète décompensé ;
- états infectieux non contrôlés ;
- hépatites aiguës ;
- herpès et zona ophtalmique ;
- états psychotiques ;
- vaccins vivants.

Remarque : il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

#### Effets indésirables :

Troubles métaboliques :

- rétention hydrosodée ;
- hypokaliémie ;
- effet orexigène et diabétogène ;
- augmentation du catabolisme protidique (amyotrophie, faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, fractures pathologiques) ;
- arrêt de croissance chez l'enfant ;
- retard de cicatrisation ;

- cataracte.

Troubles endocriniens :

- syndrome de Cushing ;
- atrophie cortico-surrénalienne secondaire ;
- irrégularités menstruelles ;

Troubles digestifs (<2%) :

- risque d'ulcère gastro-duodéal ;
- perforation et hémorragie digestive (la tolérance digestive est meilleure que celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- pancréatites aiguës surtout chez l'enfant.

Troubles psychiques :

- euphorie ;
- excitation ;
- insomnie ;
- état maniaque ou confusionnel.

Risque infectieux accru :

- tuberculose, viroses, anguillulose, trypanosomiase, toxoplasmose, et infections bactériennes.

Autres :

- acné (surtout dorsale), hypertrichose, atrophie cutanée, purpura, ecchymoses, vergetures, cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome, réaction allergique (très rarement).

Précautions d'emploi :

Les précautions d'emploi sont importantes lors d'un traitement prolongé et à fortes doses, ce qui est le cas dans la transplantation.

- utiliser avec prudence chez les enfants, la femme ménopausée, en cas d'antécédents d'ulcère, en cas d'antécédent psychiatrique, en cas d'hypertension artérielle, de diabète, d'ostéoporose, de colite ulcéreuse, d'épilepsie, d'infections et de glaucome ;
- régime et traitements associés : régime riche en protides, calcium, potassium, pauvre en glucides et en lipides, régime désodé au-delà de 0,2mg/kg/24h de prednisolone ou équivalent, et/ou en cas d'HTA. Ajout éventuel de potassium, calcium, vitamine D,

- diphosphonate, et si besoin d'antiacides et d'antisécrétoires gastriques ;
- surveillance : tolérance clinique, tension artérielle, poids, kaliémie, créatininémie, glycémie ;
  - en cas de stress (intervention chirurgicale, traumatisme ou infection : augmenter la posologie habituelle) ;
  - grossesse : risque accru de diabète, d'HTA, et de prise de poids excessive chez la mère et possibilité d'insuffisance surrénalienne néonatale ;
  - allaitement : à éviter ;
  - réduction de l'inertie hypophyso-surrénalienne : administrer les corticoïdes en une prise le matin, voire un jour sur deux, et surtout réduire la posologie par paliers lors du sevrage.

#### Interactions médicamenteuses :

- association déconseillée avec les médicaments inducteurs de torsades de pointe (exemple : antihistaminiques, neuroleptiques, diurétiques hypokaliémiants...) ;
- association à utiliser avec précaution avec les AINS et salicylés, les anticoagulants, les biguanides, les digitaliques, les hormones de croissance, les inducteurs enzymatiques, l'insuline, l'isoniazide, les hypokaliémiants ;
- association à prendre en compte : avec les antihypertenseurs, la ciclosporine, l'interféron alpha, le kétoconazole, les vaccins vivants atténués ;
- intervalle de 2 heures avec les topiques gastro-intestinaux.

#### **1-2-1-5 Les anticorps anti-lymphocytaires [18]**

Les anticorps anti-lymphocytaires sont également utilisés en prévention du rejet aigu après une transplantation rénale, cardiaque et hépatique. Ils sont associés à la ciclosporine et aux corticoïdes chez les patients ayant moins de 80% d'alloréactivité vis-à-vis des antigènes HLA du panel et chez les patients non hyperimmunisés. Ce sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

### **1-2-1-5-1 Basiliximab [18]**

#### **Spécialités :**

- SIMULECT® : solution injectable, flacon de 10 mg ou de 20mg + solvant ; conservation entre +2°C et +8°C.

Administration par perfusion IV de 20 à 30 minutes ou en bolus. Chez les enfants de moins de 35 kg, la posologie est de 10 mg toutes les 2 heures avant la transplantation, puis 4 jours plus tard. Chez les adultes et enfants de plus de 35 kg, la posologie est de 20 mg toutes les 2 heures avant la transplantation puis 4 jours plus tard.

#### **Contre-indications :**

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants ;
- grossesse et allaitement.

#### **Précautions d'emploi :**

- administrer sous surveillance médicale spécialisée, avec disposition immédiate des médicaments nécessaires au traitement de possibles réactions anaphylactiques ;
- chez les femmes en âge de procréer, utiliser une contraception efficace, et poursuivre jusqu'à 2 mois après arrêt du traitement.

#### **Effets indésirables :**

- réactions anaphylactiques rares mais parfois graves ;
- autres : constipation, infections urinaires, douleurs, nausées, œdèmes périphériques, hypertension, céphalées, anémie, hyperkaliémie.

### **1-2-1-5-2 Daclizumab [18]**

#### **Spécialités :**

- ZENAPAX® : solution injectable, flacon de 25mg/5ml, à diluer dans 50ml de soluté salé isotonique ; conservation entre +2°C et +8°C.

Administration en perfusion IV de 15 minutes. La posologie est de 1mg/kg dans les 24 heures avant la transplantation, à renouveler 5 fois avec un intervalle de 14 jours.

Contre-indications :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants ;
- grossesse et allaitement.

Précautions d'emploi :

- administrer sous surveillance médicale spécialisée, avec disposition immédiate des médicaments nécessaires au traitement de possibles réactions anaphylactiques ;

Effets indésirables :

- réactions anaphylactiques rares, mais nécessitant l'arrêt du traitement ;
- chez l'enfant : hypertension, douleurs post-opératoires ou post-traumatiques, diarrhée, vomissements ;
- autres : troubles digestifs, œdèmes périphériques, tremblements, céphalées, vertiges, dysurie, douleurs, hypertension ou hypotension, dyspnée, toux, retard de cicatrisation, acné, prurit, insomnie, fatigue.

**1-2-1-5-3 Anticorps monoclonal OKT3 [18]**

Spécialités :

ORTHOCLONE OKT3® : solution injectable, ampoule de 5ml à 1mg/ml, boîte de 5 ampoules ; conservation entre +2°C et +8°C.

Il s'agit d'anticorps monoclonaux murins dirigés contre l'antigène CD3 des lymphocytes T. Administration par voie IV directe de moins de 2 minutes. La posologie est de 5 mg/jour pendant 10 à 14 jours.

Contre-indications :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants ;
- surcharge liquidienne de plus de 3% du poids corporel moyen de la semaine précédente.

Précautions d'emploi :

- réduire préalablement et de façon impérative toute surcharge liquidienne pour éviter

un œdème pulmonaire ;

- associer un traitement adéquat pour minimiser les réactions précoces ;
- possible apparition d'anticorps IgG anti-OKT3 2 à 4 semaines après la première injection chez 60% des patients, d'où un dosage des IgG anti-OKT3 4 à 6 semaines après la fin du premier traitement ou juste avant un retraitement.

Effets indésirables :

- syndrome d'activation, pratiquement constant, précoce (45 à 60 minutes après la 1ère injection) et transitoire : fièvre, frissons, céphalées, dyspnée, diarrhée, vomissements, tachycardie, hypotension voire collapsus. Cela est lié à la libération brutale de cytokines par les lymphocytes T. Ce syndrome peut être minimisé par l'association avec un corticoïde et de l'indométacine ;
- possibilité d'œdème pulmonaire grave ;
- rares cas de prolifération tumorale.

**1-2-1-5-4 Globulines antilymphocytaires [18]**

Spécialités :

Globulines antilymphocytaires de cheval :

- LYMPHOGLOBULINE ® : solution injectable, flacon de 5 ml soit 100 mg d'IgG ; conservation entre +2°C et +8°C.

En prévention du rejet de greffe, la posologie est de 100 mg/10kg/24h pendant 1 à 3 semaines. Également utilisé en curatif des crises de rejet et de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte à raison de 100 à 200 mg/10kg/24h jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques.

Globulines antilymphocytaires de lapin :

- THYMOGLOBULINE® : solution injectable, flacon de 25mg d'IgG ; conservation entre +2°C et +8°C.

En prévention du rejet de greffe, la posologie est de 25 mg/jour pendant 1 à 3 semaines. Également utilisé en curatif des crises de rejet et de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte à raison de 2,5 mg/kg/24h jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques.

### Contre-indications :

- hypersensibilité connue aux protéines de cheval ou de lapin ;
- infections virales évolutives ou infections parasitaires sévères.

### Précautions d'emploi :

- à utiliser uniquement en milieu hospitalier ;
- surveillance médicale constante pendant la perfusion, arrêt en cas de réaction allergique ;
- surveillance hématologique quotidienne poursuivie pendant les 2 semaines suivantes.

### Effets indésirables :

- réactions allergiques immédiates ;
- possibilité de maladie sérique entre le 8ème et le 14ème jour avec fièvre, urticaire, arthralgies, leucocytose, thrombopénie ;
- réactions locales : douleurs, érythème et œdème au point d'injection.

## **1-2-2 Les traitements associés**

### **1-2-2-1 Traitements préventifs et curatifs des infections**

Quelle que soit la transplantation effectuée, les médecins prescrivent des traitements préventifs contre les infections, ainsi que des traitements curatifs. En effet, les immunosuppresseurs, les corticoïdes et les globulines anti-lymphocytaires provoquent une baisse des défenses immunitaires et exposent les patients à un risque important d'infection. Pour limiter ce risque, les visites sont très limitées et on ne peut entrer dans leur chambre qu'avec un masque destiné à empêcher la contamination du transplanté par des germes respiratoires (masques chirurgicaux). De plus, une numération lymphocytaire est effectuée quotidiennement afin d'ajuster le traitement. Les patients ne peuvent sortir de l'hôpital que lorsque le traitement anti-rejet est bien toléré et que la numération lymphocytaire est satisfaisante.

### **1-2-2-1-1 Infections bactériennes** [21] [22] [23] [24]

Sur les ordonnances de sortie, on retrouve un traitement antibactérien. Les portes d'entrée des bactéries sont les plaies dues à l'opération, les cathéters et la voie pulmonaire.

Les germes pathogènes que l'on retrouve le plus fréquemment sont du genre *Nocardia sp*, *Listeria sp* et *Mycobacterium tuberculosis*.

#### Nocardia sp :

Ce sont des bactéries filamenteuses aérobies strictes qui sont essentiellement présentes dans l'environnement : plante, sol, eau, poussières et air. On les retrouve aussi sur la peau, la région oropharyngée et le tractus digestif de l'homme et des animaux.

Les infections sont souvent d'origine pulmonaire et peuvent conduire à des infections systémiques ou à localisations secondaires après dissémination de la bactérie dans l'organisme. Les nocardioses sont des pathologies se rencontrant plus fréquemment chez des personnes affaiblies notamment à la suite d'un état d'immunodépression, comme c'est le cas chez les transplantés.

Les nocardioses peuvent provoquer différents symptômes : syndrome bronchique (toux, dyspnée), atteinte pulmonaire d'évolution subaiguë ou chronique, altération de l'état général (fièvre, asthénie, anorexie). Les lésions consistent en des abcès isolés ou multiples, confluents, et pouvant se compliquer en emphysème. À partir d'un foyer pulmonaire, le germe peut être disséminé et conduire à une nocardiose systémique ou à des nocardioses localisées extra-pulmonaires. Le taux de mortalité chez l'homme est compris entre 25 et 80%.

Il y a également des nocardioses sous-cutanées primitives mais rarement présentes chez les transplantés.

Traitement des nocardioses chez les immuno-déprimés :

- en 1ère intention : sulfadiazine ou cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) pendant 2 à 12 mois ;
- en 2ème intention : céfuroxime + amikacine, aminopénicilline, macrolides.

#### Listeria sp :

Ce sont des bacilles anaérobies facultatives à gram positif. Le genre *Listeria* est composé de six espèces dont deux qui sont responsables d'infections chez l'homme : *Listeria ivanovii* et

### *Listeria monocytogenes.*

Ces bactéries sont très largement répandues dans l'environnement (sol, végétaux, pâturage, eau douce, vase, eaux d'égouts...), dans les locaux d'élevage et dans les habitations (torchons, serpillières, périphérie des conduites d'évacuation, réfrigérateurs...). La plupart des contaminations se font par voie digestive par l'ingestion d'aliments fortement contaminés, notamment des fruits et des légumes mal lavés, des produits laitiers... Des infections nosocomiales ont aussi été décrites, mais plus rarement. Les infections à *Listeria sp* s'observent essentiellement chez les femmes enceintes, les nouveaux nés et les individus présentant des troubles du système immunitaire.

Chez l'adulte, la listériose se traduit, le plus souvent, par une septicémie ou des infections du système nerveux central (méningites, méningo-encéphalites...) des formes de gastro-entérites, des endocardites, des infections cutanées, des arthrites et des péritonites ont également été décrites.

Traitement des listérioses chez les immuno-déprimés :

- en 1ère intention : aminopénicilline associée ou non aux aminosides pendant 3 à 6 semaines.
- en 2ème intention : thiamphénicol associée ou non aux aminosides ou cotrimoxazole.

### Mycobacterium tuberculosis :

Cette bactérie, également appelée Bacille de Koch, est l'agent de la tuberculose. C'est un parasite strict de l'espèce humaine. La transmission est habituellement directe et se fait par voie aérienne. La primo-infection est provoquée par la multiplication des bacilles au niveau des alvéoles pulmonaires. La maladie tuberculeuse se déclenche soit immédiatement après la primo-infection, soit après un temps de latence. Deux types de localisations peuvent s'observer : pulmonaire (90% des cas) ou extra-pulmonaire (10% des cas). Les localisations extra-pulmonaires peuvent être invalidantes (atteinte des os et des articulations) ou très graves (atteinte du système nerveux central, des méninges).

Le traitement préventif de la tuberculose est la vaccination par le B.C.G, ou la chimioprophylaxie par l'isoniazide chez les immuno-déprimés, les nourrissons et les adolescents. Le B.C.G est un vaccin vivant atténué, il n'est donc pas recommandé pour les transplantés dans les 6 mois suivant l'acte chirurgical. Cependant, la vaccination peut être réalisée avant la transplantation.

Lors de la transplantation, une prophylaxie antibactérienne per-opératoire (pendant la

transplantation) et postopératoire est mise en place en fonction de l'organe transplanté. La prophylaxie est à adapter en fonction des cultures effectuées avant la greffe, car il y a possibilité de colonies multi-résistantes.

#### Transplantation cardiaque :

En per-opératoire, administration de céfuroxime (ZINNAT®) à raison de 1,5 g par voie intraveineuse 2 fois par jour pendant 2 à 3 jours (1ère dose avant la greffe).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, administration de vancomycine (VANCOCINE®) à raison de 1 g en IV 1 à 2 fois par jour selon l'état de la fonction rénale pendant 2 à 3 jours également.

#### Transplantation hépatique :

En per-opératoire, administration d'amoxicilline/acide clavulanique (AUGMENTIN®) à raison de 1,2 g par voie IV 3 fois par jour pendant 2 à 3 jours (1ère dose avant la greffe).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines administration de vancomycine (VANCOCINE®) à raison de 1g en IV 1 à 2 fois par jour selon l'état de la fonction rénale pendant 2 à 3 jours également.

#### Transplantation rénale :

En per-opératoire, administration d'amoxicilline/acide clavulanique (AUGMENTIN®) à raison de 1,2 g par voie IV 3 fois par jour, 8 heures après l'intervention, pendant 2 à 3 jours (1ère dose avant la greffe).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, administration de ciprofloxacine (CIFLOX®) à raison de 200 mg par voie IV 2 fois par jour, 12 heures après l'intervention, pendant 2 à 3 jours.

Pour la transplantation rénale, une prophylaxie contre les infections urinaires est également mise en place avec du triméthoprim/sulfaméthoxazole 80/400 mg (BACTRIM®) à raison de 1 comprimé par jour pendant 6 mois. En cas d'intolérance, administration de ciprofloxacine (CIFLOX®) à raison de 250 mg par jour.

#### Transplantation pulmonaire :

En per-opératoire, administration de céfuroxime (ZINNAT®) à raison de 1,5 g en IV 2 fois par jour pendant 2 à 3 jours (1ère dose avant la greffe).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, administration de vancomycine (VANCOCINE®) à raison de 1g en IV 1 à 2 fois par jour selon l'état de la fonction rénale pendant 2 à 3 jours

également.

Pour la transplantation pulmonaire, une antibiothérapie par aérosol est aussi mise en place avec de la tobramycine (TOBI®) à raison de 300 mg 2 fois par jour pendant 1 mois, et/ou de la colistine (COLIMYCINE®) à raison de 1 000 000 UI 2 fois par jour pendant 1 mois.

En postopératoire, administration de triméthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 mg (BACTRIM FORTE®) 3 fois par semaine en prévention d'éventuelles infections bactériennes.

### **1-2-2-1-2 Infections fongiques** [22]

Les transplantés sont aussi sensibles aux infections fongiques. On retrouve des infections nosocomiales avec le germe *Candida sp*, et des infections opportunistes avec le germe *Aspergillus sp*.

#### **Candida sp :**

Les levures du genre *Candida sp* sont très répandues dans le monde. Elles sont présentes dans la flore commensale et sont parfaitement tolérées par l'homme sain. On les retrouve dans la flore buccale, digestive, cutanée et vaginale.

Dès que l'organisme est affaibli, elles deviennent pathogènes et sont responsables de mycoses. Les espèces du genre *Candida sp* peuvent provoquer des infections bénignes comme le muguet buccal chez les enfants ou une candidose vulvo-vaginale chez la femme. Chez les patients dont le système immunitaire est affaibli, les *Candida sp* peuvent engendrer des infections plus graves comme des septicémies ou des candidoses digestives.

Dans 43 à 80% des cas d'infection fongique, c'est l'espèce *Candida sp* qui est présente. Cette infection nosocomiale est plus courante durant le premier mois d'hospitalisation.

Un traitement préventif et curatif est donc mis en place pour les infections fongiques.

Pour les candidoses oropharyngées, administration de nystatine (MYCOSTATINE®) en bain de bouche 4 fois par jour ou d'amphotéricine B (FUNGIZONE®) par voie orale à raison de 1 ml de suspension 3 à 4 fois par jour pendant 2 semaines après la transplantation, et aussi 2 semaines après le début d'un traitement anti-lymphocytaire. En cas de survenue d'une stomatite symptomatique, administration de fluconazole (TRIFLUCAN®) par voie orale à raison de 200 mg/jour pendant 10 jours. Lors d'un traitement avec du fluconazole, il faut suivre les concentrations sanguines d'immunosuppresseurs dans le sang car les azolés sont des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4.

Pour les candidoses invasives chez un transplanté pulmonaire, cardiaque ou rénal, il n'y a pas d'indication à une prophylaxie sauf s'il y a plus de trois sites colonisés et une antibiothérapie de plus de 7 jours. Chez les transplantés hépatiques, une prophylaxie est mise en place s'il y a au moins un des facteurs de risque ci-dessous :

- nécessité de ré-opération ;
- pancréatite nécrosante ;
- long séjour aux soins intensifs ;
- administration d'antibiotiques à large spectre et pendant plus de 7 jours ;
- nécessité d'hémodialyse ;
- plus de 3 sites colonisés.

Dans ce cas, administration de fluconazole (TRIFLUCAN®) 200 mg/jour pendant 2 semaines minimum ou jusqu'à disparition du facteur de risque.

S'il y a une candidurie chez un transplanté rénal, un traitement est directement mis en place même s'il n'y a pas de symptômes. Administration de fluconazole par voie IV, et si les germes sont résistants administration de caspofungine (CANCIDAS®) par voie IV. Cependant l'association de caspofungine et de ciclosporine est réalisée avec prudence car il existe un risque d'hépatotoxicité.

#### Aspergillus sp :

Les Aspergillus sont des champignons filamenteux de type moisissures qu'on retrouve sur les matières organiques en décomposition, dans les sols, les poussières, l'air... Il y a plus de 185 espèces dont une vingtaine sont pathogènes pour l'homme. Les mycoses provoquées par les Aspergillus sont appelées aspergilloses. La plus fréquente est l'aspergillose pulmonaire provoquée par *Aspergillus fumigatus*. Elle est caractérisée d'un point de vue clinique par des hémotypsies de sang rouge à intervalle régulier, et d'un point de vue radiologique par une image arrondie, surmontée d'un croissant clair, situé en général à l'apex d'un lobe supérieur. Cette maladie est grave et se développe chez les sujets affaiblis par une autre maladie ou les sujets sous traitement immunosuppresseur.

Chez les transplantés cardiaques, hépatiques et rénaux, la prophylaxie est à envisager en présence des facteurs de risque suivants :

- complications chirurgicales majeures ;

- insuffisance hépatique fulminante pré-transplantation ;
- re-transplantation ;
- nécessité de dialyse ;
- infections à CMV (cytomégalovirus) ;
- traitement de rejet de greffe.

Selon l'intensité du traitement immunosuppresseur et de la distance de la greffe, administration de voriconazole (VFEND®) par voie orale à raison de 400 mg 2 fois par jour à J1, puis 200 mg 2 fois par jour. La durée du traitement est à discuter en fonction du cas.

Pour les transplantés pulmonaires, une prophylaxie pour tous les patients en soins intensifs est mise en place avec de l'amphotéricine B (FUNGIZONE®) en aérosol 20 mg 3 fois par jour ou du voriconazole (VFEND®) 4 mg/kg 2 fois par jour en IV ou 200 mg 2 fois par jour par voie orale.

Cependant les concentrations sanguines de tacrolimus ou de ciclosporine doivent être surveillées et ajustées pendant et après l'arrêt du voriconazole. L'association voriconazole et sirolimus n'est pas recommandée.

#### **1-2-2-1-2 Infections virales [22]**

Lors d'une transplantation d'organe, les patients sont sujets aux infections virales. Les virus impliqués sont : HSV (*Herpes simplex virus*) ; EBV (*Epstein-bar virus*) ; *Influenza virus* ; CMV (*Cytomegalovirus*).

##### **Herpes simplex virus :**

Le virus de l'herpès est très contagieux et est responsable d'infections cutanéomuqueuses, caractérisées par des signes préliminaires de type démangeaison, léger œdème, rougeur. Puis apparaissent des papules qui deviennent des cloques puis des vésicules transparentes. Les vésicules finissent par éclater et libérer de nombreux virus. C'est à ce moment que la contamination est la plus forte. Puis il y a un dessèchement avec apparition de croûtes. L'herpès est considéré comme une maladie bénigne chez les sujets sains, mais il peut être sévère chez les sujets présentant un déficit immunitaire, chez les nourrissons et les femmes enceintes. Il s'agit d'une contamination durable ; en effet, le virus reste latent au niveau des chaînes ganglionnaires. Plus de 80% de la population est porteuse du virus. La

contamination est strictement inter-humaine.

Il existe deux types de virus :

- HSV-1 : responsable de 95% des herpès oro-faciaux, et entre 20 et 40 % des herpès génitaux par contamination oro-génitale ;
- HSV-2 : responsable principalement de l'herpès génital, mais aussi de 5% des herpès oro-faciaux.

Le traitement préventif est le valaciclovir (ZELITREX®) à raison de 500 mg 2 fois par jour. Une réévaluation du traitement devra être effectuée après 6 à 12 mois de traitement.

#### Epstein-bar virus :

Ce virus fait partie des virus les plus communs chez l'homme et il est retrouvé partout dans le monde. Le réservoir du virus est strictement humain et la contamination se fait par la salive. Epstein-bar virus se multiplie dans les cellules de l'oropharynx. Chez un sujet sain, le virus Epstein-bar peut engendrer une mononucléose infectieuse, un lymphome de Burkitt, une maladie de Hodgkin, un lymphome T centro-facial ou un carcinome nasopharyngé. Chez un sujet immunodéprimé, ce virus peut être responsable d'un lymphome de Burkitt ou d'une maladie de Hodgkin également, mais aussi d'un syndrome de Purtilo, d'une leucoplasie chevelue de la langue et d'un lymphome immunoblastique. Le virus reste latent dans l'organisme.

Pour les patients avec une sérologie EBV négative recevant un organe EBV positif, il y a une nécessité d'un suivi PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase) quantitatif pour l'ADN EBV une fois par mois. Pour tous les autres patients, une PCR quantitative pour l'ADN EBV est effectuée 6 mois et 12 mois après la transplantation.

#### Influenza virus :

Le virus *Influenzae sp* est un virus à ARN responsable de la grippe. La contamination est essentiellement aérienne. C'est une maladie fréquente et très contagieuse. Elle sévit sur un mode épidémique saisonnier essentiellement automnal et hivernal. Elle se traduit chez l'homme par un ensemble de signes non spécifiques : fièvre, céphalées, toux, pharyngite, myalgie, asthénie, anorexie.

Pour les patients transplantés et leur famille, la vaccination annuelle est fortement recommandée. Pour les transplantés pulmonaires, une prophylaxie est proposée avec un inhibiteur de la neuraminidase à demi-dose durant la période épidémique : zanamivir (RELENZA®) 10 mg/jour ou oseltamivir (TAMIFLU®) 75mg/jour.

### Cytomegalovirus :

Ce virus est responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues. Son caractère pathogène survient surtout chez des patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies. L'homme est le seul réservoir de ce virus et sa transmission se fait par contact direct. Il se transmet par les sécrétions corporelles : la salive, le sperme, les sécrétions vaginales, le sang, les larmes et le lait maternel.

Le CMV est particulièrement présent chez les transplantés rénaux. En général, il se manifeste 2 à 3 semaines après la greffe et se diagnostique sur la courbe de température du malade qui est assez caractéristique : température normale le matin, puis montée importante dans la mi-journée (39 à 40°), et descente et stabilisation la nuit. La durée peut être variable selon l'état général du patient mais avoisine les 3 semaines. Une infection à CMV engendre un plus grand risque de diabète, d'infections opportunistes et de rejet de greffon.

Pour les patients avec un statut sérologique donneur positif et receveur négatif, le risque de contamination reste élevé. Un traitement préventif est alors mis en place. Celui-ci doit être commencé dans les 10 jours après la transplantation et poursuivi pendant 3 mois, et 6 mois pour les transplantés pulmonaires : valganciclovir (ROVALCYTE®) : 900 mg/jour par voie orale (demi-dose si clairance à la créatinine est inférieure à 60ml/min). Si un traitement anti-lymphocytaire est mis en place, la prophylaxie au CMV est prolongée pendant 3 mois.

Pour les transplantés hépatiques, c'est le ganciclovir (CYMEVAN®) qui est utilisé en prévention. En effet, le valganciclovir est une prodrogue qui doit être métabolisé par le foie pour être actif : 5 mg/kg/24h en IV pendant 3 mois, puis un relais par le valganciclovir est mis en place lorsque la fonction hépatique est redevenue normale : 900 mg/jour.

Un suivi PCR quantitatif est mis en place une fois par semaine pendant la prophylaxie, puis une fois tous les 15 jours pendant 3 mois.

### **1-2-2-1-2 Infections parasitaires [22]**

Lors d'une transplantation d'organes, les patients sont aussi sensibles aux infections parasitaires. Ces infections peuvent être sévères et le risque est maximum pendant les 6 premiers mois suivant la greffe. Le receveur peut développer une parasitose par trois voies : transmission par le greffon, réactivation d'une infection ancienne ou infection acquise après la greffe. Les germes pathogènes les plus rencontrés en France sont *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis carinii*. Le risque d'infection parasitaire doit être évalué en fonction du pays d'origine du patient et de séjours en zone endémique, de son passé médical, de son statut

immunitaire et de celui du donneur surtout pour la toxoplasmose.

### Toxoplasma gondii :

Il s'agit d'un protozoaire qui infecte le plus souvent des animaux à sang chaud, y compris l'homme, mais son hôte définitif est le félin. C'est une infection bénigne et asymptomatique dans la majorité des cas pour les sujets immunocompétents. Elle ne présente de risque sérieux que pour les femmes enceintes et les sujets ayant un système immunitaire affaibli. Les oocystes sont présents sur les plantes et dans la terre souillées par les déjections des animaux (chats en particulier). De là, ils peuvent contaminer les fruits et légumes, les mains, les eaux de boisson. Les kystes sont également présents dans la viande, 80% des ovins et des caprins adultes sont contaminés. Lorsque la viande est consommée crue ou insuffisamment cuite, les kystes ne sont alors pas détruits et s'installent dans l'organisme hôte.

Chez les transplantés, il peut s'agir soit de la réactivation de kystes résultant d'une contamination passée du receveur, soit de l'introduction chez le receveur de kystes contenus dans le greffon, par exemple lors d'une greffe de cœur. D'un point de vue clinique, les manifestations sont celles d'une toxoplasmose aiguë disséminée avec apparition de fièvre, de lésions oculaires, de lésions cardiaques et de lésions pulmonaires.

La prophylaxie est recommandée en cas de présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* et si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à  $100/\text{mm}^3$  : association de pyriméthamine (25 à 50 mg/jour), de sulfadiazine (2 à 3 g/jour) et d'acide folinique.

Pour les transplantés cardiaques séronégatifs recevant un organe séropositif, administration de cotrimoxazole 80/400mg (BACTRIM®) à raison de 1 comprimé par jour pendant 6 mois. En cas d'intolérance au cotrimoxazole, administration de pyriméthamine (MALOCID®) 25mg/jour et d'acide folinique (LEDERFOLINE®) 15 mg 3 fois par jour. Le cotrimoxazole présente l'avantage de protéger également de la pneumocystose.

### Pneumocystis carinii :

Ce parasite est responsable de la pneumocystose, appelée aussi pneumonie à pneumocystis. C'est une infection opportuniste retrouvée chez les patients immunodéprimés. L'infection est très courante dans la population générale, mais ne conduit à une maladie pulmonaire que lorsque le taux de lymphocytes T CD4 circulants est inférieur à  $200/\text{mm}^3$ . Les signes cliniques sont discrets et non spécifiques : toux sèche, fièvre, dyspnée d'apparition

progressive et altération de l'état général avec perte de poids et sueurs nocturnes.

Le traitement prophylactique se fait avec du cotrimoxazole par voie orale : 1 comprimé de cotrimoxazole 80/400 (BACTRIM®) par jour, ou 1 comprimé de cotrimoxazole 160/800 (BACTRIM FORTE®) 3 fois par semaine. En cas d'intolérance au cotrimoxazole, administration d'atovaquone (WELLVONE®) par voie orale à raison de 1500 mg/jour. Chez les transplantés cardiaques, rénaux ou hépatiques, la prophylaxie est maintenue pendant 6 mois voire 12 mois si infection à CMV ou rejet de greffe. Chez les transplantés du poumon, le traitement est maintenu pendant au moins 12 mois voire à vie. Si arrêt de la prophylaxie, celle-ci doit être impérativement reprise lors d'une intensification du traitement immunosuppresseur.

### **1-2-2-2 Traitement des risques cardio-vasculaires** [25] [26] [27] [30]

La transplantation d'organe entraîne un risque cardio-vasculaire important. En effet, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont fréquents après transplantation et contribuent au risque cardio-vasculaire. Les traitements immunosuppresseurs, tout particulièrement les anti-calcineurines, sont aussi responsables de ces risques par leur mécanisme d'action et leurs effets indésirables. Le risque est aussi lié à l'organe transplanté. En effet, les transplantés rénaux et cardiaques sont très sujets aux complications cardio-vasculaires. Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité chez les transplantés rénaux. Un bilan cardio-vasculaire complet doit être fait au moment de l'inscription sur la liste d'attente de greffe et un traitement anticoagulant et/ou antiagrégants plaquettaires est systématiquement mis en place pendant l'attente de la greffe. À la suite d'une greffe, des antihypertenseurs, des antiagrégants plaquettaires et des hypolipémiants sont prescrits pour limiter les risques cardio-vasculaires.

#### **1-2-2-2-1 Les antihypertenseurs**

L'hypertension artérielle est présente chez de nombreux transplantés, dont 50 à 90 % des transplantés rénaux. En effet, les reins sont des organes qui contrôlent la tension artérielle. Ils régulent les flux d'élimination et de rétention d'eau et de sodium dans l'organisme. Ces deux éléments sont majeurs pour la tension artérielle. Comme dans la population générale, l'HTA (Hypertension Artérielle) augmente le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire et raccourcit la durée de vie des greffons. L'objectif tensionnel chez les transplantés en

particulier rénaux, est de 130/80 mmHg. Il y a également un risque d'HTA chez les transplantés cardiaques.

Tous les immunosuppresseurs engendrent une HTA, mais tout particulièrement les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus). De plus, ces deux médicaments sont néphrotoxiques et donc responsables d'une éventuelle insuffisance rénale.

Chez les transplantés rénaux, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées mais certaines avec précautions. L'HTA du greffé rénal est sensible aux diurétiques, mais une insuffisance organique sous-jacente peut être aggravée en cas de déplétion sodée trop importante ou brutale, précipitée par un épisode de déshydratation. Les bêtabloquants peuvent être prescrits malgré l'hypertrophie ventriculaire gauche, fréquente si la fonction contractile du ventricule gauche est trop altérée. Les bêtabloquants à métabolisme et élimination hépatiques seront préférés : métoprolol et acébutolol. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont utiles pour lutter contre l'hyperfiltration glomérulaire compensatrice, sous surveillance rigoureuse de la fonction rénale. Les inhibiteurs calciques s'opposent à la vasoconstriction induite par la ciclosporine et sont largement utilisés. Les antihypertenseurs centraux sont aussi utilisés malgré leur effet sédatif car ils ont peu d'interactions sur le métabolisme hydro-sodé et la fonction rénale. Les vasodilatateurs artériolaires directs aggravent la rétention hydro-sodée, donc ils ne sont pas utilisés.

Chez les transplantés cardiaques, l'HTA est sensible aux diurétiques, mais leur maniement nécessite une surveillance stricte pour ne pas majorer une insuffisance rénale préexistante. Les inhibiteurs calciques, très actifs, sont très largement utilisés, mais parfois mal tolérés car ils majorent la tachycardie déjà présente au repos. Les IEC sont actifs et bien tolérés cliniquement. Les bêtabloquants sont peu actifs et risquent d'induire des troubles conductifs ou d'avoir un effet inotrope négatif pour la fonction du greffon. Les antihypertenseurs centraux et les vasodilatateurs artériolaires directs sont peu utilisés.

Chez les autres transplantés, le traitement de l'HTA aiguë repose en première intention sur les diurétiques, avec adjonction successive, si besoin, d'un inhibiteur calcique, puis d'un IEC et/ou d'un inhibiteur central. L'HTA secondaire tardive est sensible à la majorité des antihypertenseurs, avec de préférence, initialement, des bêtabloquants à élimination rénale, puis, en deuxième intention, un inhibiteur calcique ou un IEC. Les inhibiteurs calciques, très efficaces, ont un bénéfice souvent limité par la tachycardie réflexe et/ou des œdèmes des membres inférieurs mal tolérés.

### **1-2-2-2-2 Les antiagrégants plaquettaires**

Les antiagrégants plaquettaires sont indiqués dans la réduction des événements liés à l'athérosclérose chez les patients ayant des antécédents de manifestations cliniques : infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. La transplantation d'organe, en elle-même, représente un risque d'athérosclérose. En effet, lors de la chirurgie, le système vasculaire du greffon est relié au système du receveur. Un traitement avec des antiagrégants plaquettaires est mis en place après une greffe en fonction des facteurs de risque. Cependant, la mise en place de ce traitement peut poser problème en début de transplantation où de nombreuses biopsies et interventions chirurgicales sont fréquentes. Plusieurs explications peuvent rendre compte de l'augmentation de l'incidence des complications coronariennes dans la première année de la transplantation. Tout d'abord, le stress chirurgical peut jouer un rôle. Par ailleurs, une anémie est fréquemment observée dans la période précoce suivant la greffe. Celle-ci peut révéler une insuffisance coronarienne jusque-là asymptomatique. Enfin, il existe un véritable état thrombophilique acquis après la transplantation en relation avec l'utilisation des immunosuppresseurs, les infections virales (CMV), le risque de diabète post-transplantation. De plus, l'arrêt des antiagrégants dans les premières semaines suivant la transplantation peut également jouer un rôle.

Le risque de maladie coronarienne est plus important chez les transplantés rénaux. En effet, il représente la principale cause de décès, la 1ère cause de morbidité, et la 2ème cause de perte de greffon. Une meilleure connaissance des facteurs de risque, un dépistage efficace et une prise en charge globale pourraient diminuer l'incidence de cette complication fréquente et grave. L'incidence des syndromes coronariens aigus est plus importante la 1ère année en post-greffe, il est de 18,9 % chez les diabétiques et de 5,8 % chez les non-diabétiques. L'excès de mortalité cardio-vasculaire est maximal dans le premier trimestre post-greffe. Les complications coronariennes surviennent malgré un dépistage systématique de l'ischémie myocardique et des procédures de revascularisation coronarienne pré-emptive des patients asymptomatiques avant la transplantation.

Le principal antiagrégant utilisé est l'acide acétylsalicylique (KARDEGIC®), mais le clopidogrel (PLAVIX®) peut également être utilisé.

### **1-2-2-2-3 Les hypolipémiants**

Les hypolipémiants sont indiqués dans les hyperlipidémies après une transplantation

d'organe chez des patients recevant un immunosuppresseur. Le sirolimus est un immunosuppresseur qui provoque dans 50 % des cas une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Le sirolimus entraîne une augmentation de l'activité des lipases dans le tissu adipeux et/ou une diminution de la dégradation des lipoprotéines. Cela aboutit à une élévation de la synthèse hépatique des triglycérides et des VLDL (Very Low Density Lipoprotein), ainsi qu'une hyperglycémie. Dans plus de 10 % des cas, l'évérolimus provoque aussi une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie selon le même mécanisme.

Les hyperlipidémies sont des facteurs de risque cardio-vasculaire important et doivent être pris en compte chez les transplantés. Le principal hypolipémiant utilisé est la pravastatine (ELISOR®, VASTEN®) à la dose de 40 mg/jour. Ce médicament est une statine qui agit en inhibant de façon compétitive l'HMG-CoA réductase. Cette enzyme catalyse l'étape précoce de biosynthèse du cholestérol.

Les recommandations pour le traitement de la dyslipidémie chez les transplantés, selon l'ESC 2011 (European Society of Cardiology), traduites pour le site cardiologie francophone par le Dr E. ARIE sont :

*tableau II : Recommandations pour le traitement de la dyslipidémie chez les patients transplantés [28]*

<b>Recommandations</b>	<b>Classe</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Les stratégies de prise en charge du risque cardio-vasculaire global constituent une priorité chez les patients transplantés	I	C
Les statines doivent être considérées comme des médicaments de première intention chez les transplantés. Le début doit se faire à faibles doses avec une augmentation prudente et attentive aux interactions médicamenteuses potentielles, en particulier avec la ciclosporine	IIa	B
Chez les patients intolérants aux statines ou ceux à dyslipidémie significative et risque résiduel élevé malgré la dose maximale de statine tolérée, un traitement alternatif ou additionnel peut être envisagé : l'ézetimibe pour ceux chez lesquels le LDL-C élevé est la principale anomalie ; les fibrates ou l'acide nicotinique pour ceux chez lesquels l'hypertriglycéridémie et/ou un HDL-C bas est la principale anomalie	IIIb	C

Définition des classes de recommandations:

- classe I : preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces ; est recommandé/est indiqué.
- classe IIa : le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité ; devrait

être considéré.

- Classe IIb : l'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion ; peut être considéré.

Définition des niveaux :

- niveau B : données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées ;
- niveau C : consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

### **1-2-2-3 Traitements des troubles digestifs** [18] [31]

Les troubles digestifs sont principalement dus aux traitements immunosuppresseurs : vomissements, diarrhées, nausées, douleurs abdominales, gastralgies, constipation, candidoses digestives, pancréatites et plus rarement hémorragies.

Pour lutter contre ces effets indésirables, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont prescrits, des laxatifs ou des anti-diarrhéiques si nécessaire.

#### **1-2-2-3-1 Les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)**

Les IPP agissent en inhibant la pompe à protons située dans les cellules pariétales gastriques, c'est-à-dire en diminuant l'acidité au niveau de l'estomac. Ils sont donc des protecteurs gastriques qui limitent le risque d'ulcères gastroduodénaux. Leur durée d'action est de 24 heures, ce qui autorise une seule prise par jour. La plupart des immunosuppresseurs provoquent des gastralgies. Le risque d'ulcère gastroduodéal est plus important avec les glucocorticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens), malgré leur tolérance digestive meilleure que celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

On retrouve principalement prescrits : ésoméprazole (INEXIUM®), oméprazole (MOPRAL®) et lansoprazole (LANZOR®, OGAST®).

#### **1-2-2-3-2 Les laxatifs**

Les laxatifs sont des traitements symptomatiques. Le sirolimus, l'évérolimus et les mycophénolate mofétil et sodique sont les principaux immunosuppresseurs à l'origine d'une constipation.

On retrouve principalement prescrits des laxatifs osmotiques qui sont moins irritants pour les intestins. Ils vont agir par effet osmotique en 24 à 48 heures par hydratation du bol fécal. Les principaux laxatifs prescrits sont les PEG (Polyéthylène glycol) : macrogol.

### **1-2-2-3-3 Les anti-diarrhéiques**

Les symptômes gastro-intestinaux, et en particulier la diarrhée sont de fréquents motifs de consultation des patients transplantés. Comme les laxatifs, les anti-diarrhéiques sont utilisés en tant que traitements symptomatiques. La ciclosporine, le tacrolimus et les mycophénolate mofétil et sodique provoquent fréquemment des diarrhées. Chez les transplantés rénaux, elles peuvent entraîner de graves complications. En effet elles provoquent une déshydratation, ce qui majore l'insuffisance rénale. De plus, si les patients sont traités avec des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus), le risque de dysfonctionnement rénal chronique s'ajoute. L'aggravation de la fonction rénale entraîne aussi une accumulation de métabolites du mycophénolate responsables d'effets secondaires digestifs, notamment des diarrhées. Le changement du traitement immunosuppresseur est parfois indispensable. Les diarrhées peuvent aussi favoriser une altération de l'absorption des immunosuppresseurs avec une augmentation de celle du tacrolimus et une diminution de celle de la ciclosporine, et donc un risque de sous-dosage ou de surdosage. Les traitements antibiotiques associés sont aussi responsables d'une modification du transit. En plus des étiologies médicamenteuses, les infections sont une cause importante de diarrhées dans cette population.

On retrouve principalement prescrit du lopéramide (IMODIUM®) ou du racécadotril (TIORFAN®). Le lopéramide est un anti-diarrhéique opiacé, dénué d'effets sur le système nerveux central aux doses thérapeutiques. Le racécadotril est un anti-sécrétoire qui agit en inhibant l'enképhalinase.

### **1-2-2-4 Traitements psychotropes [32]**

Le patient transplanté est confronté à d'importants défis dans son vécu physique et sa vie sociale. À la souffrance causée par la maladie s'ajoute la remise en cause de l'intégrité de l'image corporelle, provoquant diverses crises émotionnelles au cours du processus de transplantation. La vulnérabilité psychique, ainsi que les mécanismes de défense du patient, sont profondément fragilisés dès l'annonce de la greffe. Une prévalence élevée de troubles

psychopathologiques est rapportée dans la plupart des études rétrospectives et prospectives, même si la qualité de vie et le pronostic à long terme sont considérablement améliorés après l'opération. Selon l'organe greffé, plusieurs interventions psychologiques et/ou psychiatriques spécifiques peuvent être proposées aux patients et à leur entourage, afin de faciliter leurs stratégies d'adaptation face à l'aspect traumatique de la greffe. Les réactions psychiques au cours de la transplantation peuvent apparaître au moment de l'annonce de la greffe, pendant la période d'attente, pendant la période péri opératoire ou en post-greffe.

Certaines complications psychiatriques sont liées à la transplantation. C'est le cas des troubles anxio-dépressifs, des troubles sexuels, des problèmes de non-compliance, des troubles mentaux organiques ou délirium postopératoire, des épisodes psychotiques aigus ou d'une décompensation d'une affection psychiatrique antérieure.

Certains immunosuppresseurs peuvent aussi provoquer pour effets indésirables des troubles psychiques.

Peuvent être prescrits en traitement symptomatique des anxiolytiques et des hypnotiques.

#### **1-2-2-4-1 Les anxiolytiques** [18]

Les anxiolytiques sont indiqués dans les anxiétés aiguës dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux ou dépressif ou d'un trouble psychotique (en association avec un neuroleptique). Ils agissent en facilitant la transmission gabaergique.

L'anxiété peut créer un sentiment de peur, d'inquiétude, de difficulté et de crainte. Elle est considérée comme une réaction normale dans une situation stressante. Lorsqu'elle devient excessive, il est nécessaire de la traiter.

En général, les anxiolytiques sont prescrits avant la greffe au moment où le trouble apparaît. Dans certain cas, l'anxiété apparaît après la greffe. Ceci peut être dû à l'acte chirurgical ou être un effet indésirable du traitement immunosuppresseur, en particulier le tacrolimus.

On retrouve principalement prescrites les benzodiazépines comme l'alprazolam (XANAX®), le bromazépam (LEXOMIL®), le lorazépam (TEMESTA®) ou le prazépam (LYSANXIA®).

### **1-2-2-4-2 Les hypnotiques**

Aux troubles anxieux s'ajoutent les troubles du sommeil. Ils peuvent être consécutifs à la transplantation et aux troubles psychiques associés, ou être d'étiologie médicamenteuse. Par exemple, les glucocorticoïdes sont des excitants qui provoquent des insomnies.

Les hypnotiques, comme les benzodiazépines, facilitent la transmission gabaergique mais par fixation sur un site différent. Ils modifient l'architecture du sommeil, notamment en allongeant la durée du sommeil paradoxal.

On retrouve principalement prescrits des hypnotiques de la famille de cyclopyrrolones : zopiclone (IMOVANE®), ou de la famille des imidazopyridines : zolpidem (STILNOX®).

### **1-2-2-5 Traitements des carences en vitamines et en éléments minéraux [18] [33]**

Chez les transplantés, les carences en vitamines et en oligoéléments sont très fréquentes. On retrouve des carences en fer responsables d'anémie, des carences en potassium qui peuvent provoquer des troubles cardio-vasculaires et des carences en vitamine D, en partie liée à l'exposition solaire faible recommandée en lien avec le risque de tumeur cutanée.

#### **1-2-2-5-1 Carence en fer (Fe)**

Le fer est un élément chimique qui entre dans la composition de l'hémoglobine, dont le principal but est de fixer une molécule de dioxygène de l'air des poumons. Grâce à la circulation sanguine, l'hémoglobine oxygénée va être transportée vers l'ensemble des autres organes. Une carence en fer entraîne donc une diminution du taux d'hémoglobine et donc une mauvaise oxygénation des organes, ce qui conduit à une anémie avec asthénie et perte d'appétit. On parle d'anémie quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 130g/l chez les hommes et inférieur à 120 g/l chez les femmes.

Chez les transplantés, le risque de carence est diminué si l'alimentation est variée. On retrouve du fer dans de nombreux aliments dont les viandes, les abats, le lait, les légumes secs, le poisson...

Ce sont les transplantés rénaux qui ont le plus fort risque d'anémie. On retrouve

différentes causes : soit ce sont des facteurs communs à toutes les maladies rénales chroniques, comme une carence en fer et le niveau de fonction du greffon ; soit ce sont des facteurs spécifiques à la transplantation comme les traitements médicamenteux immunosuppresseurs (mycophénolate et azathioprine), anti-infectieux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, un éventuel rejet aigu de greffe, les infections, les cancers, les lymphomes, les microangiopathies thrombotiques et les anémies hémolytiques.

Pour lutter contre une carence en fer, du sulfate ferreux (TARDYFERON®, FUMAFER®) peut être prescrit associé à une alimentation variée.

#### **1-2-2-5-2 Carence en potassium (K)**

Le potassium est le principal ion intracellulaire de l'organisme. La concentration sanguine de potassium, ou kaliémie, est très finement régulée, notamment au niveau du rein. Les variations pathologiques de la kaliémie, hypokaliémie et hyperkaliémie, sont des troubles sévères susceptibles d'entraîner des pathologies cardiaques graves, voire fatales. Les apports en potassium doivent être surveillés.

Chez les transplantés, les carences en potassium sont principalement dues aux effets indésirables des traitements associés. En effet, pour lutter contre l'hypertension artérielle, les médecins prescrivent des diurétiques. Certains diurétiques provoquent une hypokaliémie : les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, pirétanide), les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide, chlortalidone), et les antihypertenseurs faiblement diurétiques (indapamide, cicléstanine).

Pour corriger l'hypokaliémie, on utilise du chlorure de potassium (DIFFU K® ou du KALEORID®).

#### **1-2-2-5-3 Carence en vitamine D**

La vitamine D est une vitamine liposoluble synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB. Elle existe sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalfiérol). La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore au niveau des intestins, ainsi que dans leur réabsorption au niveau des reins sous l'influence de la parathormone. Une carence en vitamine D est définie par une concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D inférieure à

25 nmol/l, et une insuffisance en 25-hydroxyvitamine D est définie par une concentration inférieure à 75 nmol/l. Cette carence se traduit par une faiblesse et des douleurs musculaires, ainsi qu'une fatigue, et, à un stade plus avancé, une ostéomalacie chez l'adulte et un rachitisme chez l'enfant.

Les patients transplantés sont systématiquement supplémentés en vitamine D. En effet, du fait de leur traitement immunosuppresseur, l'exposition au soleil est fortement déconseillée.

On utilise du cholécalciférol, appelé aussi vitamine D naturelle, à raison d'une ampoule tous les trois mois (ZYMA D 80 000 ou 200 000®, UVEDOSE®).

# **PARTIE II :**

## **LES CONSEILS AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS**

## **2-1 Les patients et leur traitement**

Les patients transplantés ont des traitements immunosuppresseurs à vie. De plus, en fonction de l'organe greffé et des éventuelles complications, ces patients peuvent avoir de nombreux médicaments à prendre quotidiennement. L'adhésion thérapeutique des patients, supposant la connaissance de leur traitement et de leurs pathologies, est très importante. Les pharmaciens d'officine ont une place privilégiée auprès d'eux. En effet, ils sont les professionnels de santé qui délivrent les médicaments.

Plusieurs moyens sont mis en place pour faciliter la prise quotidienne des traitements par les patients transplantés : des plans de prise personnalisés peuvent être établis, ainsi que des entretiens pharmaceutiques avec un pharmacien.

### **2-1-1 Les plans de prise**

Les plans de prise sont des schémas de médication personnels permettant une meilleure gestion de la prise de médicaments. Ils sont utilisés en particulier pour les traitements chroniques. Dans un plan de prise, on retrouve le nom des médicaments (DCI ou princeps), les moments de prise (matin, midi et soir) et les posologies.

À l'Unité de Transplantation Thoracique à l'hôpital Laennec du CHU de Nantes, où sont effectuées des greffes de cœur et de poumons, les médicaments sont gérés par les infirmières et les étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie. À partir de l'ordonnance établie par le médecin référent, est réalisé un plan de prise pour chaque patient, ainsi qu'un pilulier. Les médicaments sont apportés quotidiennement aux patients, ils n'ont pas à se soucier des posologies. Quand les patients sont autonomes vis à vis de leur traitement, on leur remet le plan de prise et une boîte contenant les médicaments prescrits afin qu'ils prennent en charge leur médication.

Il existe de nombreux exemples de plans de prise disponibles. Ils s'adaptent en fonction du patient (annexe 1).

Pendant mon stage, j'ai rencontré une patiente, Mme D., qui avait des difficultés dans la compréhension de son traitement et dans la réalisation de ses prises quotidiennes. J'ai donc utilisé plusieurs approches pour l'aider dans la compréhension de son traitement (annexe 2)

- 1<sup>ère</sup> approche : réalisation de sa boîte de médicaments et d'un plan de prise rédigé à la main par moi-même et sans la patiente ; la patiente avait des difficultés à lire mon écriture ;

- 2ème approche : réalisation d'un autre plan de prise avec une écriture plus lisible ; la patiente avait des difficultés à repérer les médicaments correspondants dans sa boîte ;
- 3ème approche : réalisation d'un plan de prise sous forme de pancarte avec les médicaments collés à côté de chaque ligne pour lui permettre de mieux les repérer dans sa boîte ; la patiente trouvait cela trop encombrant ;
- 4ème approche : arrangement de sa boîte : rangement des médicaments dans l'ordre du plan de prise, et présence d'étiquettes devant chaque case avec le nom du médicament correspondant ; la patiente avait moins de difficultés, mais toujours quelques erreurs dans la préparation de ses prises quotidiennes ;
- 5ème approche : implication de son entourage et mise en place d'une consultation thérapeutique ; plus d'erreurs dans la préparation de son pilulier ;

De plus, Mme D avait des tremblements au niveau des extrémités, liés aux traitements immunosuppresseurs. Cela rendait difficile la manipulation de sa boîte, et la prise des demi-doses de prednisolone.

L'accompagnement psychologique de la personne transplantée est essentiel pour que la greffe soit un succès. C'est pour cela qu'il est important que l'entourage soit impliqué, autant dans la connaissance des traitements, des effets indésirables, des risques post-greffe, des règles hygiéno-diététiques. La place et le rôle des proches s'avèrent déterminants avant ou après la greffe.

### **2-1-2 La place de l'éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique est une réelle évolution de la relation patient-professionnels de santé [34]. Il s'agit d'un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. L'équipe éducative se doit d'être multidisciplinaire. Le pharmacien est un professionnel de santé participant à la prise en charge globale des patients ; il est le spécialiste du médicament. Les pharmaciens, officinaux ou hospitaliers, sont de plus en plus impliqués dans l'éducation thérapeutique des patients. La loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) du 21 juillet 2009 et la nouvelle Convention Nationale des Pharmaciens du 4 avril 2012 appuient cette implication.

Les pharmaciens d'officine ont un rôle dans l'éducation thérapeutique du patient de par leurs connaissances et leurs compétences pharmaceutiques. Cela peut se faire au travers de consultations pharmaceutiques à l'officine.

### **2-1-2-1 Définition de l'éducation thérapeutique**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1996 (traduction en français en 1998), l'éducation thérapeutique est définie de la façon suivante [35]:

*« L'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences dont il a besoin pour gérer de façon optimale sa vie avec sa maladie. Il s'agit d'un processus continu, intégré à la prise en charge du patient. L'ETP comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, des traitements prescrits, de l'organisation hospitalière et des comportements liés à la santé et à la maladie. Elle a pour but d'aider les patients et leur famille à comprendre leur maladie et à coopérer avec les professionnels de santé afin de maintenir ou améliorer leur qualité de vie. »*

La Haute Autorité de Santé a émis en 2007 un guide méthodologique visant à structurer un programme d'ETP dans le champ de maladie chronique [36]. Tout d'abord, la démarche éducative débute par un diagnostic éducatif. Il s'agit de construire le parcours éducatif du patient en partant de ce que le patient connaît, de ce qu'il croit connaître, de ce qu'il fait et de ce qu'il veut, au cours d'un entretien avec un professionnel de santé. À l'issue de cet entretien, le patient et le professionnel formalisent ensemble les compétences à acquérir : il s'agit de l'alliance thérapeutique. Puis, au cours de séances individuelles ou collectives, le patient va essayer d'acquérir des compétences d'auto-soins et d'adaptation. Une fois les séances d'apprentissage terminées, une évaluation des acquis est mise en place afin de cibler les lacunes du patient.

### **2-1-2-2 Les aspects législatifs**

En France, le rôle du pharmacien est défini dans le Code de la Santé publique. Selon l'article R5015-2, « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». L'article R5015-48 précise que « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ;

- la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

La participation du pharmacien à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est souhaitable. Le décret 2010-906 du 2 août 2010 est relatif aux compétences requises pour la mise en œuvre d'un programme d'ETP. Ce décret est précisé par l'arrêté du 2 août 2010 qui stipule que « *l'acquisition de compétences nécessaires pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques, pouvant être sanctionnée par un certificat ou un diplôme.* » Il détaille également les différentes compétences nécessaires : compétences relationnelles, pédagogiques, d'animations, méthodologiques, organisationnelles, biomédicales et de soins. Ces compétences peuvent être partagées au sein d'une équipe pluridisciplinaire [37].

Le rôle du pharmacien d'officine dans le processus pluridisciplinaire est d'ailleurs prévu dans la loi HPST du 21 juillet 2009 [38] qui intègre officiellement l'ETP au parcours de soin des patients atteints de maladies chroniques.

L'article 84 de la loi HPST officialise l'existence de programmes d'ETP et en précise les contours réglementaires.

L'article 38 de la loi HPST a défini huit nouvelles missions pour les pharmaciens d'officine :

- contribuent aux soins de premier recours ;
- participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;
- peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L313-12 du même code qui ne

dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

- peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. À ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques ; ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinées à en optimiser les effets ;
- peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Une nouvelle Convention Nationale des Pharmaciens a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) et trois syndicats représentatifs des pharmaciens : la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine et l'Union nationale des pharmacies de France. La convention a été publiée au Journal Officiel (JO) le 6 mai 2012, et est entrée en vigueur le 7 mai 2012 [39] [40]. Elle marque une véritable évolution dans le métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique, et de l'impliquer dans l'éducation des patients. Cette reconnaissance se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficience et de modernisation.

La nouvelle convention favorise les entretiens pharmaceutiques au sein des officines au travers de l'accompagnement des malades chroniques et la prévention des risques iatrogéniques. Ce sont les patients sous anticoagulants oraux et les patients asthmatiques qui seront concernés en premier. Cet accompagnement se fera sous forme d'entretiens pharmaceutiques au cours desquels le pharmacien d'officine exercera un rôle de conseil pour l'initiation, l'observance et le suivi des traitements. Deux entretiens seront proposés aux patients qui s'inscriront auprès des pharmacies. Ce suivi régulier fait l'objet d'une rémunération annuelle de 40 euros. Le pharmacien devra aussi s'assurer de la réalisation de l'INR (International Normalized Ratio), et, en cas de besoin, prendre contact avec le prescripteur. Un avenant permettra de mettre en œuvre ce dispositif début 2013. Les modalités de l'accompagnement des patients asthmatiques seront également précisées avant juin 2013.

### **2-1-2-3 Un outil pédagogique : les fiches d'information et d'aide à la prise de médicaments du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière de Paris [41]**

Les fiches d'information et d'aide à la prise de médicaments sont des outils pédagogiques destinés aux patients et rédigés par une équipe pluridisciplinaire du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière de Paris. Elles ont pour objectifs de renforcer et/ou maintenir certaines compétences d'auto-soins et d'apporter des connaissances sur les médicaments en lien avec la ou les maladie(s) chronique(s), telles que reconnaître les signes et apprendre les conduites à tenir en cas d'effets secondaires, apprendre la conduite à tenir en cas d'oubli de prise de traitement et surveiller l'efficacité du médicament. Ces fiches permettent aussi d'acquérir certaines compétences d'adaptation psychosociale, comme savoir expliquer sa maladie et ses traitements à son entourage et aux référents de la prise en charge. Elles renforcent la confiance en soi et l'estime de soi en maîtrisant son traitement, et aident à ajuster les prises de médicaments en fonction de certaines situations, ainsi qu'à anticiper et prendre les décisions adaptées, et à diminuer son anxiété en faisant face aux imprévus.

Une cinquantaine de fiches ont été créées et évaluées par un groupe de trente-deux patients. 50% de ces patients ont jugé ces informations intéressantes [41]. Cet outil permet de faciliter le dialogue entre patient et « éducateur » et d'apporter des réponses à des questions souvent non formulées par les patients. Ces fiches ont été réalisées dans un vocabulaire simple et concis et peuvent constituer un socle lors des consultations individuelles ou des séances de groupe.

Chaque fiche est organisée de la façon suivante (annexe 3) :

- titre : se repérer avec le nom générique et/ou commercial du médicament ;
- présentation/conservation/posologie : reconnaître son médicament en l'entourant et noter son aspect, savoir comment le conserver ;
- en quoi ce médicament m'aide-t-il? : comprendre les actions du médicament et faire le lien avec la ou les maladie(s) ;
- comment et quand prendre mon médicament? : organiser les prises du médicament en fonction des habitudes de vie, avoir quelques astuces facilitant la prise et permettant de s'adapter aux situations imprévues pour éviter l'oubli ;
- les effets indésirables : que faire s'ils apparaissent? : connaître et atténuer les principaux effets indésirables, savoir réagir en cas d'effet indésirable grave ;
- comment je peux aider l'action de mon médicament au quotidien : être capable soi-

même d'optimiser l'efficacité du médicament au quotidien par la gestion des interactions médicamenteuses, l'alimentation, l'activité physique... ;

- comment me rendre compte de l'efficacité de mon traitement ? : savoir apprécier l'efficacité du traitement par le suivi biologique (lecture des résultats d'analyses) et clinique (diminution des symptômes).

## **2-2 Les conséquences des traitements dans la vie des patients**

Les traitements liés à la transplantation d'organe ont de multiples conséquences à court et à long terme.

### **2-2-1 Les contraintes quotidiennes liées aux traitements**

Après une greffe, il y a de nombreuses contraintes quotidiennes liées à la prise des traitements et aux effets indésirables. En fonction des médicaments, les exigences sont différentes.

Les immunosuppresseurs sont des traitements qui doivent être pris à vie et à heure fixe. Les contraintes sont différentes pour chaque médicament [18] [42] [43] :

- Cyclosporine (NEORAL®) : prise le matin et le soir indépendamment des repas, mais il faut respecter 12h d'intervalle entre deux prises et se fixer un horaire régulier. La cyclosporine interfère avec de nombreux médicaments, avant de prendre tout nouveau traitement les patients doivent demander l'avis à un médecin ou un pharmacien. Le pamplemousse (jus ou fruit) est contre-indiqué avec ce médicament. La cyclosporine peut provoquer une gingivite, les patients doivent donc pratiquer un brossage régulier des dents après chaque repas. Pour les patients atteints de mucoviscidose, la prise de cet immunosuppresseur doit être systématiquement associée à celle d'une gélule d'enzymes pancréatiques.
- Tacrolimus (PROGRAF®) : prise le matin et le soir indépendamment des repas, mais il faut respecter 12h d'intervalle entre deux prises. La consommation de pamplemousse est à proscrire. Pour les patients atteints de mucoviscidose, la prise de cet immunosuppresseur doit être systématiquement associée à celle d'une gélule d'enzymes pancréatiques.

- Mycophénolate mofétil et sodique (CELLCEPT®, MYFORTIC®) : prise matin et soir au moment des repas en respectant au minimum 6h d'intervalle entre deux prises. Il est important de respecter l'association avec un repas car il existe un risque non négligeable de troubles digestifs. Le fractionnement des prises permet aussi d'améliorer la tolérance digestive.
- Sirolimus (RAPAMUNE®) : une seule prise par 24h, préférentiellement au moment du repas du midi, pour l'éloigner de la prise des autres immunosuppresseurs associés. Il faut au moins 4h d'intervalle avec une prise de ciclosporine. Le pamplemousse est à proscrire.
- Azathioprine (IMUREL®) : en une à trois prises, toujours dans les mêmes conditions de repas. Certains médicaments comme les traitements contre la goutte et certains antibiotiques ne peuvent pas être associés.
- Prednisolone (SOLUPRED®) ou prednisone (CORTANCYL®) : prise le matin au milieu du petit-déjeuner, car les corticoïdes peuvent troubler le sommeil et provoquer une insuffisance cortico-surrénalienne. Ils ont de nombreux effets indésirables, ce qui oblige à des règles alimentaires strictes. Ils entraînent une rétention hydro-sodée, responsable d'œdèmes, les patients doivent donc suivre un régime désodé. Cela ne s'applique pas aux patients atteints de mucoviscidose. Les corticoïdes peuvent provoquer une fonte musculaire, une ostéoporose et ils augmentent l'appétit, et perturbent la répartition des graisses, d'où la nécessité de maintenir une activité physique quotidienne régulière (marche, gymnastique...). Ils entraînent aussi une hyperglycémie, les patients doivent suivre aussi un régime pauvre en sucre.

En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise d'un immunosuppresseur, les patients doivent reprendre une seconde dose. Au-delà d'une heure, l'absorption a pu se faire, il ne faut donc pas reprendre de médicaments.

Les effets indésirables des traitements post-greffe peuvent engendrer des contraintes et un malaise quotidien [18] [42] [43] :

- œdème et gonflement ;
- prise ou perte de poids ;
- tremblements des extrémités ;
- tachycardie ;
- bouche sèche ;
- fatigue, troubles du sommeil, de la concentration et de l'humeur ;
- saignements (nez, gencives) ;
- courbatures, douleurs articulaires ;
- acné, démangeaisons ;
- modification de la pilosité, chute des cheveux ;
- céphalées ;
- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales ;
- gingivite, candidose buccale.

Toutes ces contraintes ont des conséquences psychologiques, économiques et sociales dans la vie des patients. Elles peuvent également être à l'origine d'une interruption de la prise des médicaments.

### **2-2-2 Les risques à long terme**

La principale complication de la greffe d'organes est le phénomène de rejet [44]. Ce rejet va dépendre essentiellement de la réaction immunologique du receveur contre le greffon. Cette réaction de défense est très proche de celle générée au cours de la défense contre une infection. Le rejet de greffe met en jeu des cellules (lymphocytes T), des anticorps, et la production de médiateurs solubles (cytokines).

Les cibles de la réaction immunologique de rejet sont les antigènes portés par le greffon. Le receveur va reconnaître ces antigènes comme étrangers, avant de mettre en place un processus de défense visant à son élimination. Les principaux antigènes de transplantation sont les antigènes d'histocompatibilité, appelés antigènes HLA. Ces antigènes sont des molécules présentes sur l'ensemble de nos cellules, très polymorphes au niveau de l'espèce humaine, ce qui, en d'autres termes, signifie que la probabilité que deux individus non apparentés soient HLA identiques est un événement exceptionnel. Le système HLA peut être

considéré comme une carte d'identité biologique permettant de différencier les individus. Cela explique qu'en situation de greffe d'organes, les différences entre le système HLA du donneur et du receveur vont stimuler la réaction de rejet.

D'autres systèmes peuvent également stimuler cette réaction de rejet immunologique, ce sont les groupes sanguins ABO. Dans ce cas, il est plus facile de respecter l'appariement compatible entre donneur et receveur.

Plusieurs formes de rejet existent. Elles se caractérisent par leur moment de survenue après la greffe. Dans tous les cas, ces rejets mettent en péril la fonctionnalité du greffon. On peut distinguer :

- Rejet suraigu : il survient dans les heures qui suivent la transplantation et se manifeste sous forme d'un infarctus du greffon : oblitération des vaisseaux qui irriguent l'organe. Ce type de rejet est essentiellement dû à des anticorps pré-existant chez le receveur et dirigés contre les antigènes de transplantation portés par le greffon. Le rejet suraigu est prévenu par la pratique systématique de l'épreuve de compatibilité lymphocytaire qui précède la greffe. L'existence de tels anticorps préformés s'explique soit par une réaction immunologique antérieure à l'occasion d'une transfusion, soit par la formation d'anticorps générés lors d'une première greffe, ou soit par une immunisation foeto-maternelle chez la femme.
- Rejet aigu : il survient à partir du quatrième jour post-greffe. L'organe est le siège d'une infiltration par les cellules immuno-compétentes se manifestant par des signes fonctionnels et biologiques qui témoignent de sa survenue. Le signe le plus évocateur de rejet est l'augmentation de la créatininémie de plus de 20% [44]. D'autres signes d'alerte peuvent être associés : diminution de la diurèse, œdèmes des membres inférieurs avec prise de poids, protéinurie, fièvre... Le diagnostic de rejet est confirmé après une biopsie du greffon. Ces signes alertent le médecin qui met rapidement en place une corticothérapie à fortes doses en perfusion et pendant une semaine.
- Rejet chronique : il s'agit de la principale cause d'échec des transplantations. Le rejet chronique s'installe au cours du temps pour aboutir à une perte de l'architecture du greffon qui progressivement devient le siège d'une fibrose aboutissant à la perte progressive des fonctions de l'organe greffé.

La prévention du rejet se fait grâce aux traitements immunosuppresseurs. Les crises de rejet aigu survenant la première année après la transplantation sont de plus en plus rares et de mieux en mieux contrôlées.

Une autre complication à long terme après une transplantation d'organe est le risque de cancers [45] [46]. Ils peuvent prendre la forme de cancers d'organes, peu spécifiques au transplanté si ce n'est par leur augmentation de fréquence, ou de cancers plus spécifiquement liés à l'immunodépression, et localisés au niveau du système immunitaire du greffé.

Le risque de développer un cancer après une greffe est de 5 à 6 % [46], soit 100 fois plus élevé que dans la population générale. Avant la greffe, certains candidats ont eux-même un risque accru de cancer, tel que l'insuffisant rénal chronique chez qui la fréquence des tumeurs malignes est 7 fois plus élevée [46]. Après la greffe, l'immunosuppression accroît le risque de cancer.

Chez les transplantés d'organes, certaines tumeurs malignes se développent préférentiellement. Par rapport à la population générale, le risque relatif de lymphome est multiplié par 30 à 50, de cancer cutané par 4 à 20 (4 pour les régions non ensoleillées et 20 pour les régions ensoleillées), de cancer du col de l'utérus par 14, de cancer ano-génital par 100, de sarcomes de Kaposi par 400, de cancer des voies urinaires par 6, de mélanome par 5 à 10 et de leucémie par 4 [46].

En cas d'apparition d'un cancer chez une personne transplantée, le traitement immunosuppresseur doit être modifié [46] :

- corticothérapie : maintenu car selon des données expérimentales in vitro, l'effet carcinogène n'est présent qu'à des concentrations supérieures à celle utilisées en transplantation ;
- azathioprine : interruption du traitement car il s'agit d'un analogue nucléosidique qui peut entraîner des perturbations du processus de réparation chromosomique. Cela est corrélé au pouvoir carcinogène, et il y a une augmentation du risque de cancer cutané ;
- ciclosporine : réduction, voire interruption du traitement. La ciclosporine entraîne une inhibition de la réparation cellulaire et une inhibition de l'adhésion cellulaire. Elle est associée à une plus grande fréquence de tumeurs notamment de lymphomes, à une survenue plus précoce et à une diffusion métastatique plus importante ;
- tacrolimus : réduction, voire interruption du traitement. Mécanisme proche de celui de la ciclosporine ;
- mycophénolate mofétil et sodique : le traitement est maintenu. Cliniquement, l'administration de mycophénolate n'est pas associée à une augmentation de cancer.

Un cancer de la peau débutant chez un transplanté peut se développer en quelques

semaines ou quelques mois, contrairement à des années dans la population générale. C'est pour cela que l'exposition au soleil n'est pas recommandée aux patients sous immunosuppresseurs.

### **2-3 Les informations sur les situations d'alerte**

Avant ou après une transplantation d'organes, il est souhaitable que les patients s'impliquent dans la connaissance de leurs traitements mais aussi des situations d'alerte. De nombreux outils sont mis à disposition pour les patients.

À l'UTT du CHU de Nantes, est remis après l'hospitalisation un livret d'information post-greffe (annexe 4). On y retrouve les coordonnées de l'UTT, des informations sur les traitements, le rejet, et la détection des infections, des règles hygiéno-diététiques, des conseils de réadaptation, des numéros utiles comme ceux des associations de patients...

Pour permettre un suivi des patients après la greffe, des visites à l'hôpital de jour sont régulièrement programmées : une fois par semaine pendant les trois premiers mois, puis tous les quinze jours durant les trois mois suivants, puis une fois par mois au-delà de six mois et enfin une fois par trimestre. L'hospitalisation de jour est un établissement ou une partie d'un établissement hospitalier qui accueille les patients durant une matinée, un après-midi voire une journée complète, afin de réaliser des soins ou des examens qui nécessitent la proximité d'un plateau technique.

À l'UTT du CHU de Nantes, les patients sont d'abord accueillis par les infirmières. Une prise de sang est alors réalisée afin d'effectuer un bilan sanguin (dosage des immunosuppresseurs, dosage du cholestérol et des triglycérides...). D'autres examens peuvent être réalisés comme une épreuve fonctionnelle respiratoire, une surveillance des fonctions rénales et hépatiques, une recherche de virus et de parasites, et parfois une réalisation d'une radiographie pulmonaire. Les patients sont ensuite pris en charge par un médecin. Plusieurs questions d'ordre médical, social et psychologique leur sont posées, notamment sur la prise des traitements et sur les éventuels effets indésirables. Pendant cette hospitalisation, une consultation thérapeutique par groupe est aussi programmée avec un pharmacien hospitalier. Plusieurs activités en rapport avec leur traitement leur sont proposées. Cela permet au pharmacien de savoir si les traitements sont bien compris et suivis. Les patients peuvent également poser des questions.

Les infirmières de l'hôpital de jour sont aussi là pour répondre par téléphone aux questions des patients. En effet, il est fortement recommandé aux patients d'appeler en cas de

doute, comme l'oubli d'une prise de médicaments, ou d'apparition de signes d'alerte (fièvre, essoufflement, toux...). En fonction des cas, les patients peuvent être hospitalisés.

Dans le cas d'une transplantation thoracique, plusieurs suivis sont nécessaires [47] :

- Suivi respiratoire : les épreuves fonctionnelles respiratoires sont le meilleur moyen de suivre la fonction de l'organe. Elles mesurent les différents volumes pulmonaires (VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde ; VC : Volume Courant ; VRI : Volume de Réserve Inspiratoire ; VRE : Volume de Réserve Expiratoire ; et VR : Volume Résiduel ), et les vitesses de mobilisation de l'air lors de manœuvres forcées. Le test de marche peut être réalisé ; le plus souvent, les épreuves fonctionnelles respiratoires continuent de s'améliorer au cours des premières semaines ou mois, voire au cours de la première année après la greffe. Une baisse des épreuves fonctionnelles par rapport aux valeurs de référence peut indiquer une détérioration de la fonction du greffon pulmonaire, soit à cause d'une infection, soit à cause d'un rejet de greffe. En cas de baisse, une radiographie du thorax puis une fibroscopie avec un lavage et/ou des biopsies transbronchiques pourront être réalisées afin de préciser le diagnostic.
- Fibroscopie bronchique : réalisée un mois après la greffe puis en fonction des besoins. Elle permet de réaliser différents examens : visualisation des sutures bronchiques, aspiration de sécrétions à visée diagnostique et thérapeutique et réalisation de biopsies pulmonaires.
- Scanner thoracique : réalisé à un mois et dans la première année suivant la greffe.
- Évaluation du ré-entraînement à l'effort : réalisé par une équipe de kinésithérapeutes afin d'observer les capacités physiques, et de conseiller dans le quotidien des patients.
- Autres surveillances : pour rechercher tout autre symptôme en rapport avec la pathologie initiale (exemple : mucoviscidose) ou lié aux effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs : consultation dermatologique annuelle, suivi diététique, consultation diabétologique, ostéodensitométrie, consultation cardiologique, consultation néphrologique, consultation psychologique...

#### **2-4 Les règles hygiéno-diététiques**

Le retour à domicile se fait au moins un mois après la transplantation. Ce retour doit être préparé par l'entourage car un minimum de précautions s'impose. Des règles d'hygiène et des règles alimentaires sont importantes pour le bien-être du transplanté.

### 2-4-1 Les règles d'hygiène

L'introduction d'un traitement immunosuppresseur rend plus sensible aux infections. Une hygiène élémentaire au quotidien est nécessaire. Avant l'arrivée des patients à leur domicile, un grand nettoyage devra être fait par la famille, ainsi que le lessivage des vêtements. Les règles d'hygiène de l'environnement et d'hygiène individuelle doivent être respectées.

Voici quelques règles d'hygiène de l'environnement [42] [43] :

- les travaux de rénovation ou de construction doivent être évités les trois premiers mois après le retour au domicile (poussières, risque d'inhalation) ;
- éviter les lieux publics tels que le cinéma et les transports en commun ;
- éviter les personnes atteintes de maladies infectieuses et contagieuses : maladies infantiles, grippe, angine, herpès ;
- éviter les jacuzzis, les piscines et saunas ;
- éviter les plantes en pot, surtout avec une réserve d'eau, et le jardinage ;
- les animaux domestiques ne sont pas recommandés ;
- éviter les moquettes et les tapis ;
- aérer les pièces ;

Voici quelques règles d'hygiène corporelle [42] [43] :

- utiliser des solutés hydroalcooliques ;
- port de masque à l'hôpital pour éviter les infections communautaires, et à chaque fois que vous devez être en contact avec une personne contagieuse ;
- lavage des mains régulièrement ;
- hygiène personnelle quotidienne attentive ;
- brossage soigneux des dents (toute infection dentaire peut engendrer une infection cardiaque) ;
- entretien des ongles ;
- désinfection des plaies.

Toutes ces règles doivent être scrupuleusement respectées au moins les trois premiers mois après la sortie de l'hôpital.

## **2-4-2 Les règles alimentaires**

Au cours de l'hospitalisation, et en fonction de la transplantation et du traitement, l'alimentation est adaptée par un diététicien. Elle est généralement riche en protéines et normalement salée. Après la période de convalescence, une alimentation variée et équilibrée est recommandée pour éviter une prise de poids excessive, pour limiter les déséquilibres métaboliques induits par les traitements et pour préserver la fonction rénale. En raison des traitements immunosuppresseurs, les greffés sont plus sensibles aux infections bactériennes, virales et parasitaires. Il est donc nécessaire de prendre certaines précautions pour éviter de les contracter avec l'alimentation. De plus, les traitements comme les corticoïdes nécessitent des règles alimentaires afin d'éviter certains effets indésirables. En effet, la rétention hydro-sodée et l'hyperglycémie dues à la corticothérapie obligent les patients à avoir un régime appauvri en glucose et en sel.

Voici quelques règles alimentaires à suivre [42] [43] :

- consommation de viandes bien cuites pour éviter une toxoplasmose ;
- laver et frotter les fruits et légumes crus à l'eau claire ;
- ne pas consommer de pamplemousse (fruit et jus) ;
- éviter de consommer les fromages au lait cru, les poissons crus ou fumés, les coquillages crus, le tarama et les produits de charcuterie cuits comme les rillettes ;
- désinfecter à l'eau de javel le réfrigérateur une fois par semaine ;
- boire suffisamment d'eau pour préserver l'hydratation des reins, au moins 1,5 litre par jour ;
- préférer les eaux en bouteilles plutôt que l'eau du robinet.

## **2-5 Les différentes associations pour les patients et témoignages**

Plusieurs associations en rapport avec la greffe d'organe ont été créées, que ce soit pour sensibiliser au don d'organe, ou pour aider les patients greffés et leur famille. Leur mission est d'informer et de soutenir les greffés et futurs greffés, de donner des informations sur le don d'organe et de sensibiliser à la prévention des complications post-greffe.

Par rapport à la transplantation thoracique (poumons, cœur et cœur-poumon), on retrouve, en Pays-de-la-Loire, la « Fédération française des associations des greffés du cœur

et des poumons » (FFAGCP) [48] qui fédère les différentes associations régionales. En Loire-Atlantique, on retrouve l'association « Nouvelle vie » [49], dont le siège social est situé à Nantes. Cette association a été créée en 1994 et est reconnue d'intérêt général. Elle est membre de la FFAGCP. Le but et les objectifs de Nouvelle vie sont multiples : entretenir des relations avec les professionnels de santé ; créer et entretenir la solidarité entre les transplantés thoraciques ; recueillir et diffuser aux adhérents les informations nécessaires à leur réinsertion sociale ; favoriser la reprise des activités professionnelles, sociales, culturelles et sportives des membres de l'association ; soutenir les malades en attente de greffe ; valoriser la solidarité sociale ; encourager et soutenir les équipes médico-chirurgicales et de recherche spécialisées dans les domaines cardiaque et pulmonaire ; promouvoir et valoriser le don d'organes ; participer à l'évolution des mentalités et des structures sociales.

Les coordonnées de ces associations sont présentes dans le guide d'information (annexe 3).

Au niveau national, on retrouve l'association Vaincre la mucoviscidose. Elle a été créée en 1965 par des parents de jeunes patients atteints de la mucoviscidose. À cette époque, on ne prédisait guère plus de 7 ans d'espérances de vie. Depuis, le travail accompli a permis des avancées énormes, on compte aujourd'hui plus d'un tiers d'adultes parmi les malades [50]. Leurs missions sont d'accompagner les malades et leurs proches dans chaque aspect de leur vie. L'association est organisée autour de quatre missions : guérir, soigner, vivre mieux, et sensibiliser.

Voici quelques témoignages de patients :

*« 16 ans, le bel âge, le foot, l'école, le scoutisme, le théâtre, les sorties...*

*Une vie plus ou moins normale depuis mon enfance, mis à part quelques violents maux de ventre, une bronchite ou deux chaque hiver, une capacité pulmonaire en dessous de la moyenne.*

*Puis ma première grosse surinfection pulmonaire. Hôpital. Dur de revenir dans le parcours.*

*Plus de foot, trop dur. Mini-foot pour remplacer. Plus de scout, trop fatigant...*

*Nouvelle hospitalisation. Plus de théâtre, beaucoup moins de sorties, pénible l'école.*

*Adieu le mini-foot, tennis de table pour pallier.*

*Tout doucement, les activités et contacts sociaux diminuent. Tout devient difficile, laborieux puis impossible. Manque d'air, manque de souffle, manque d'oxygène.*

*30 ans, plus de ping-pong, pénible le travail.*

*Sensations d'étouffement à chaque petit effort, sensation de mal-être, de devenir un poids pour l'entourage, la société.*

*L'an 2000 approche, j'aurai 35 ans. Une décision difficile à prendre, la greffe pulmonaire.*

*On lutte jusqu'au bout, aidé par une famille formidable et des équipes médicales et paramédicales qui ne le sont pas moins.*

*Puis le jour J, des poumons sont disponibles, à une semaine de Pâques, merci mon Dieu.*

*De l'étouffement, je passe à une respiration normale. Sensation extraordinaire.*

*Respirer tout simplement. Sans effort, vous y pensez ? Ah, c'était donc ça respirer !*

*Incroyable, merci mes parents, merci au corps médical. Mais surtout merci à vous que je ne connais pas, qui avez accepté, dans un moment de douleur et de détresse, le prélèvement d'organes d'un être cher disparu. A moins que le défunt n'ait auparavant fait des démarches auprès de son Administration Communale.*

*N'hésitez pas à vous rendre, vous aussi, au Service Population de votre Administration Communale afin de vous inscrire sur la liste des donneurs d'organes. C'est un service entièrement gratuit qui va vous prendre 5 minutes à peine et dont vous ressortirez fier et grandi.*

*Pour que quelqu'un vive après la mort...*

*Alain B»*

*« Je m'appelle Patrick, j'ai 30 ans et je suis atteint d'une maladie génétique qui s'appelle la mucoviscidose. Cette maladie rend les sécrétions collantes, ce qui a pour effet principal d'obstruer les bronches, mes poumons devenant par ce fait même le siège de nombreuses infections. Ces infections entraînent inexorablement une détérioration définitive du système respiratoire. A cela s'ajoutent de gros problèmes articulaires (semblables à de l'arthrose) ainsi qu'une mauvaise absorption des graisses car mon pancréas est atteint lui aussi. Que dire d'autre ?*

*A part des séjours en milieu hospitalier de plus en plus fréquents (deux mois à la maison est un maximum), des hémoptysies multiples, deux embolisations, un diabète lié lui aussi aux problèmes du pancréas, et bien en dehors de tout ça, tout va bien...*

*Il y a deux ans et demi, si c'était mon avis, ce n'était certainement pas celui de mon médecin, et au vu de mes hémoptysies répétées, il me proposa de penser à une possible transplantation bi-pulmonaire. Alors âgé de 27 ans, n'ayant que très peu de chances de passer l'hiver qui s'annonçait fort rude et sachant depuis toujours que telle serait ma destinée, j'ai décidé un matin de juin 2003 de franchir le pas. Après un bilan pré-greffe fort éprouvant, me voilà en liste d'attente dès le mois d'août.*

*Dès lors, mes journées se ressemblèrent de plus en plus, le plus significatif étant que tout devenait de plus en plus pénible à faire : me laver, manger, marcher, monter un escalier. Heureusement, l'oxygénothérapie est venue un peu m'aider, mais si peu... Quand ton heure vient, elle vient et dans mon cas, elle arrivait à grands pas. Un soir de novembre cependant, un coup de fil sur le GSM de maman changea radicalement mes perspectives d'avenir. C'était le coup de fil attendu, espéré, redouté.*

*Le Docteur E. me téléphonait pour me prévenir qu'un greffon était disponible. A partir de ce moment-là, tout a été très vite. Trajet de nuit vers l'hôpital universitaire de Mont-Godinne, admission aux urgences, prises de sang de contrôle et transfert au bloc. Les jolis yeux de l'anesthésiste, l'injection qui me conduit bien malgré moi dans les bras de Morphée, un rêve, le rêve d'une journée normale et puis le réveil. Des voix dans le lointain qui me disent que tout s'est bien passé, mon pouce qui se lève pour dire à tous que je vais bien.*

*J'étais greffé. J'étais vivant.*

*Et surtout je respirais comme je n'avais jamais respiré. Une sensation unique, inoubliable.*

*Mes articulations ne me faisaient plus souffrir et de nouvelles perspectives d'avenir s'offraient enfin à moi.*

*Après deux mois de rééducation, de contrôles en tous genres, je sortais enfin de l'hôpital.*

*C'était un 31 décembre, ça ne s'invente pas....*

*Patrick G.»*

## CONCLUSION

La transplantation d'organes a des conséquences physiques, sociales et psychologiques sur les patients. La prise en charge de ces patients nécessite donc l'implication de nombreux professionnels de santé, et en particulier du pharmacien d'officine qui a une place privilégiée auprès d'eux, de par sa disponibilité et ses compétences pharmaceutiques. Dans les pharmacies d'officine, le nombre de patients transplantés est faible, voire nul pour certaines officines. Cependant, ce sont des patients, comme tous les malades chroniques, auprès desquels l'adhésion thérapeutique semble indispensable. Les consultations individuelles au sein des officines, sont de plus en plus fréquemment instaurées. La nouvelle convention des pharmacies 2012 appuie cette implication. En effet, cette convention incite à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans les officines, pour l'accompagnement des malades chroniques. Elle débutera début 2013 avec les patients sous anticoagulants oraux, et juin 2013 avec les patients asthmatiques. Lors de mon stage à l'Unité de Transplantation Thoracique, j'ai eu la chance de participer à des entretiens pharmaceutiques de groupe, avec un pharmacien hospitalier spécialisé dans l'éducation thérapeutique des patients, Monsieur Feldman. Et j'ai pu mettre en œuvre mes connaissances sur les médicaments au sein de l'équipe pluridisciplinaire, et surtout auprès des patients. Ce travail de thèse m'a permis d'approfondir mes connaissances dans le domaine de la transplantation, mais surtout de vouloir m'investir dans l'éducation thérapeutique des patients en effectuant une formation de quarante heures. En tant que futur pharmacien d'officine, je souhaiterais m'impliquer auprès des patients chroniques, en instaurant dans un premier temps un dialogue. Puis, par la suite leur proposer des entretiens individuels réguliers, et en fonction de leur demande. Au cours de ces entretiens, pourront leur être proposés des plans de prise, et des fiches d'information et d'aide sur les traitements. Ces entretiens peuvent être l'occasion d'une discussion sur la survenue d'éventuelle effets indésirables, et de conseils associés à leur traitement (règles hygiéno-diététiques, automédication possible...).

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- France adot, <http://www.france-adot.org/A76-histoire-de-greffes.html> , consulté le 9.08.11
- 2- France adot, <http://www.france-adot.org/lois/resume-loi.php> , consulté le 9.08.11
- 3- Agence de biomédecine,  
[http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/revision\\_loi060804.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/revision_loi060804.pdf) , consulté le 20.09.11
- 4- France adot, <http://www.france-adot.org/la-legislation-en-matiere-de-don-d-organes.html> , consulté le 6.01.12
- 5- Globometer, Les chiffres du Monde, <http://globometer.com/corps-greffes.php> , consulté le 8.03.12
- 6- Agence de biomédecine, <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/ldtf.htm> , consulté le 8.03.12
- 7- Office fédérale de la santé publique, Confédération Suisse,  
<http://www.bag.admin.ch/transplantation/00699/02544/02715/index.html?lang=fr> , consulté le 8.03.12
- 8- Office fédérale de la santé publique, Confédération Suisse,  
<http://www.bag.admin.ch/transplantation/00697/00946/02557/index.html?lang=fr> , consulté le 9.03.12
- 9- Agence de biomédecine, <http://www.dondorganes.fr/070-quand-envisage-t-on-une-greffe> , consulté le 9.03.12
- 10- Transplantation médicale, [http://www.transplantation-medicale.wikibis.com/transplantation\\_hepatique.php](http://www.transplantation-medicale.wikibis.com/transplantation_hepatique.php) , consulté le 9/03/12
- 11- Ouest transplant, <http://www.ouest-transplant.org/foie.html> , consulté le 9/03/12
- 12- e-cardiologie, <http://www.e-cardiologie.com/chirurgie/chir-transplantation.shtml> , consulté le 19/04/12
- 13- Ouest transplant, <http://www.ouest-transplant.org/historique.html> , consulté le 19/04/12
- 14- Taytard A. Transplantation pulmonaire et/ou cardio-pulmonaire indications, 2001  
<http://www.respir.com/doc/abonne/base/TransplantationPulmIndication.asp> , consulté le 19/04/12
- 15- Reynaud-Gaubert M (Marseille), Pison Ch (Grenoble), Stern M (Paris), Haloun A (Nantes), Velly J-F (Bordeaux), Jacquelinet C (Paris), Navarro J (Paris), Mornex J-F (Lyon), Indications de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire chez l'adulte, 2000
- 16- Karam G (Nantes), Maillet F (Nantes), Rigaud J (Nantes), Glémain P (Nantes), Muller B

(Nantes), Le Normand G (Nantes), Badet L (Lyon), Transplantation pancréatique, Paris : Résultats et complications chirurgicales de la transplantation panréatique avec dérivation intestinale, 2004, p 19-23

17- Dictionnaire Médicale en ligne, <http://www.medicopedia.net/term/20031,1,xhtml> , consulté le 3/05/12

18- Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 28Ème édition. 2009. 1815 p

19- Transplantation médicale, <http://www.transplantation-medicale.wikibis.com/ciclosporine.php> , consulté le 3/05/12

20- Perlemuter L, Perlemuter G. Guide de thérapeutique. 7ème édition. 2013. 2285 p

21- bactériologie, <http://www.bacteriologie.net/medicale/nocardia.html> , consulté le 8/08/2012

22- Van Delden C, Prise en charge des patients greffés dans le cadre du réseau Romand de transplantation : prophylaxie anti-infectieuses, 2004

23- Dictionnaire de bactériologie vétérinaire, <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/ll/listeria.html> , consulté le 8/08/2012

24- Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, cours bactériologie, chapitre 12 : mycobactérie, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html> , consulté le 14/08/2012

25- Edimark Santé, le courrier de la transplantation mars 2011, <http://www.edimark.fr/publications/CTR/le-courrier-de-la-transplantation/parution:1815> , consulté le 1/10/12

26- Farge D, Julien J, Traité de médecine : Pression artérielle après greffe : La surveillance des transplantations d'organes. 3ème édition. Paris : La revue du praticien, 1994, p 454-458

27- Ducloux D. Cazory A. Chalopin J.-M, Maladie coronaire en transplantation rénale: comment apprécier et prendre en charge le risque coronarien? Paris : Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, 2007, p. 91-103

28- Tableau de recommandation pour le traitement des dyslipidémies chez les transplantés, tableau 29, <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandation-dyslipidemie.pdf> , consulté le 8/10/12

30- Burnier M, Glatz N, Wuerzner G, Pruijm M, Golshayan D, L'hypertension chez les transplantés d'organes, Suisse : Revue Médicale Suisse, 2009, p 1771-1777

31- Manuel O, Meylan P-R, Van Delden C, Prise en charge par le praticien des infections après transplantation d'organes solides : Maladies infectieuses, Suisse : Revue Médicale Suisse, 2009, p 722-726

- 32- Triffaux J-M, Maurette J-L, Dozot J-P, Bertrand J, Troubles psychiques liés aux greffes d'organes, Edition scientifique et médicale Elsevier, 2002
- 33- Chauvet C, Anémie et transplantation rénale, Université de Lyon [http://med.univ-tours.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID\\_FICHER=1243256126657&ID\\_FICHE=47740](http://med.univ-tours.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1243256126657&ID_FICHE=47740) , consulté le 9/10/12
- 34- Brunie V, Rouprêt-Serzec J, Rieutord A, Dossier « Education thérapeutique » : Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient, Paris : J Pharma Clin, vol 29, n°2, 2010, p 90-92
- 35- World Health Organization, Therapeutic Patient Education : Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, 1996
- 36- Haute Autorité de Santé, Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, 2007
- 37- Décret n°2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient , Journal Officiel de la République Française
- 38- Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, Journal Officiel de la République Française
- 39- Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, Journal Officiel de la République Française
- 40- L'assurance maladie, <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine.php> , consulté le 1/11/12
- 41- Boufette L, Fernandez C, Dossier « Education thérapeutique » : Un outil pédagogique innovant : les fiches d'information et d'aide à la prise de médicaments, Paris : J Pharm Clin, 2010
- 42- Groupe de transplantation pulmonaire, La transplantation pulmonaire : livret post-greffe, Strasbourg
- 43- Université de Lyon, Suivi éducation patients greffés : Recommandations aux transplantés 2008 [http://spiral.univ-lyon1.fr/files\\_m/M6576/WEB/03-PARAMEDICAUX/recommandations\\_transplantes\\_em.pdf](http://spiral.univ-lyon1.fr/files_m/M6576/WEB/03-PARAMEDICAUX/recommandations_transplantes_em.pdf) , consulté le 14/10/12
- 44-Ouest transplant, le rejet de greffe, <http://www.ouest-transplant.org/rejet.html> , consulté le 15/10/12
- 45- Barrou B, Cancer et transplantation, Paris, [http://spiral.univ-lyon1.fr/files\\_m/M6576/WEB/02-praticien\\_des\\_formation\\_continue/05-infections-et-cancers/cancer\\_transplantation.pdf](http://spiral.univ-lyon1.fr/files_m/M6576/WEB/02-praticien_des_formation_continue/05-infections-et-cancers/cancer_transplantation.pdf) , consulté le 14/10/12

- 46- Farge D, Extra J-M, Traité de médecine : Cancers après transplantation d'organe et greffe de moelle osseuse, édition Flammarion, 1996
- 47- La greffe pulmonaire : brochure d'accueil et d'information, <http://www.oxygenemontgodinne.be/pdf/Brochure%20greffe%20pulmonaire.pdf> , consulté le 14/10/12
- 48- Fédération Française des Associations de Greffés du Cœur et des Poumons, <http://www.france-coeur-poumon.asso.fr/> , consulté le 15/10/12
- 49- Association Nouvelle vie, [http://www.nouvellevie-greffescoeurpoumon.com/presentation\\_028.htm](http://www.nouvellevie-greffescoeurpoumon.com/presentation_028.htm) , consulté le 15/10/12
- 50- Vaincre la Mucoviscidose, [http://www.vaincrelamuco.org/ewb\\_pages/a/association.php](http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/a/association.php) , consulté le 6/11/12

# **ANNEXES :**



# PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS



Ceci n'est pas une ordonnance

NOM et Prénom: ..... Date de naissance: ..... Date de greffe: ..... N° TH: .....

Mes Médicaments	Dose par jour	A quoi ça sert ?	Petit déjeuner 			Déjeuner 			Dîner 		
			1 h avant	pdt	2 h après	1 h avant	pdt	2 h après	1 h avant	pdt	2 h après
<b>Anti-rejet</b>											
<b>Pour les infections</b>											
<b>Pour le cœur et les vaisseaux</b>											
<b>Nutrition-Digestif (Diabète, cholestérol, protection de l'estomac)</b>											
<b>Pour la douleur</b>											
<b>Autres médicaments</b>											

Annexe 2 : Ordonnance de Madame D.

PROGRAF® : 5,5,mg/0/6 mg

SOLUPED® : 17,5 mg/0/0

CELLCEPT® : 500 mg/500 mg/500 mg

BACTRIM FORTE® (uniquement les lundis, jeudi et samedi) : 1 cpr/1 cpr/1 cpr

FOLINORAL 25® : 0/0/1 cpr

ALPRAZOLAM 0,25 :0/0/1 cpr

UVEDOSE® : 1 ampoule par mois

PAROXETINE : 0/0/1 gélule

FUROSEMIDE 40 : 2 cpr/0/0

MAG 2 : 1 ampoule/0/1 ampoule

INEXIUM® : 0/0/1 gélule

DIFFU-K® : 2 gélules/0/0

PRAVASTATINE 20 : 0/0/2 cpr

KARDEGIC 75® : 0/1 sachet/0

FUMAFER® : 2 cpr/0/0

FLODIL LP 5® : 0/1 cpr/0

MOTILIUM 10® : 1 cpr/1 cpr/1 cpr

FUROSEMIDE

**Présentation**

Je prends : LASILIX® ou LASILIX FAIBLE® ou LASILIX RETARD® ou LASILIX SPECIAL® ou FUROSEMIDE  
Forme, couleur : .....

**Conservation**

A conserver dans sa boîte d'origine, à une température ne dépassant pas 25 °C.

**Posologie**

Elle est adaptée à mes besoins.  
Il existe différents dosages, en une ou plusieurs prises par jour, selon l'ordonnance médicale.

**Crampes  
Hypokaliémie**

- En cas de crampes, j'étire le muscle qui me fait mal, en position tendue au maximum et extrémité relevée.
- Ce médicament entraîne une baisse de potassium (hypokaliémie) dans mon sang. Je surveille sur mes analyses biologiques mes résultats de potassium (kaliémie). En cas de résultat anormal (inférieur à 3,50 mmol/L), j'appelle mon médecin.

**En quoi ce médicament m'aide-t-il ?**

Ce médicament est un diurétique : il augmente le volume de mes urines. Il permet de diminuer ma tension artérielle et peut aussi diminuer mes œdèmes (jambes ou bras gonflés).

**Comment et quand prendre ce médicament ?**

Pour des raisons de confort, je peux couper ou écraser la comprimé, et le prendre avec un verre d'eau, aux heures où cela me dérange le moins car il me fait uriner plus souvent. Si j'ai la solution buvable, je la dilue dans un peu d'eau. Les gélules ouvertes perdent leur efficacité.

Dans les premiers jours du traitement, je prévois de pouvoir aller aux toilettes dans les heures qui suivent la prise, pour ne pas être pris au dépourvu.

Dans la journée, si j'ai besoin de décaler une prise ou si j'en oublie une, je peux la prendre jusqu'à 8 heures après l'heure à laquelle je la prends d'habitude. Au-delà, il est préférable d'attendre la prochaine prise.

Je ne dois jamais doubler ma prise pour compenser celle oubliée.

**Les effets indésirables, que faire s'ils apparaissent\*?**

**Hypotension,  
vertiges,  
palpitations**

Ils surviennent aux changements brusques de position. Ce médicament peut entraîner une chute de tension (hypotension). Si je suis couché, je m'assois un moment avant de me lever lentement. Si j'ai un appareil pour mesurer la tension, je la prends et je la note.

**Comment je peux aider l'action de mon médicament au quotidien ?**

Certains médicaments contre la douleur, comme l'aspirine à fortes doses (supérieures à 1 000 mg/jour) ou les anti-inflammatoires (AINS), comme l'ibuprofène, peuvent abîmer les reins et diminuer l'efficacité du médicament. Je demande conseil à mon médecin ou mon pharmacien avant d'en prendre.

- Si je prends des laxatifs, j'en parle à mon médecin car la prise de laxatifs augmente la perte de potassium.

- Certains examens radiologiques (scanner, urographie...) nécessitant une injection d'une préparation à base d'iode, peuvent aussi abîmer les reins. Je préviens mon médecin et mon radiologue avant de faire l'examen.

**Alimentation**

Avec l'aide de ma diététicienne, j'adapte :

- mon apport en sel (entre 6 et 8 grammes par jour)
- mon apport en potassium suivant mon taux sanguin et je conserve une alimentation variée et équilibrée.

Je peux lire les fiches alimentaires sur le sel et le potassium élaborées par les diététiciennes du réseau Renif pour m'aider.

**Comment me rendre compte de l'efficacité de mon traitement ?**

Je peux prendre ma tension 3 fois de suite le matin et 3 fois de suite le soir pendant 3 jours avec un appareil, et noter les valeurs (maximum et minimum), ou demander à mon pharmacien de le faire. Dans l'idéal, ma tension doit être inférieure à 130/80 mmHg.

Je peux surveiller la diminution de mes œdèmes en regardant si mes jambes ou mes bras dégonflent.

\* Les effets mentionnés sont toujours les plus fréquents selon le résumé des caractéristiques du produit.

Page 92/107

Annexe 4 : CHU de Nantes, livret d'information : Guide du  
transplanté

# Guide du transplanté

## Votre vie après une transplantation thoracique

Unité de transplantation thoracique  
Service de chirurgie cardio-vasculaire

Institut du thorax du CHU de Nantes  
Hôpital Nord Laennec  
Tél. 02 40 16 51 59



## Sommaire

1. Vous venez d'être transplanté grâce à un don d'organes anonyme et gratuit ..... p.3
2. Vos coordonnées personnelles ..... p.3
3. Votre traitement ..... p.4
4. Le rejet ..... p.8
5. Détecter l'infection ..... p.9
6. L'hygiène ..... p.10
7. L'alimentation ..... p.12
8. Prise en charge psychologique ..... p.14
9. La sexualité ..... p.15
10. la réadaptation ..... p.15
11. Les précautions particulières ..... p.16
12. L'hôpital de jour ..... p.17
13. Les numéros de téléphones utiles ..... p.20
14. Contact des associations ..... p.21
15. Annexe : votre traitement médical ..... p.22

## 1 Vous venez d'être transplanté grâce à un don d'organes anonyme et gratuit

L'équipe soignante de l'unité de transplantation thoracique (UTT) a révisé, à votre intention, ce livret d'information et de renseignements pour les transplantés cardiaques et/ou pulmonaires.

Il vous est remis en cours de votre hospitalisation comme support d'information et peut servir de base à des questions éventuelles, pour préciser certains aspects importants à connaître avant votre sortie.

Les thèmes présentés et le contenu de ce livret ne sont pas exhaustifs et toute l'équipe reste à votre disposition pour répondre à vos questions.

## 2 Vos coordonnées personnelles

Nom : .....  
Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
Adresse : .....  
.....  
Téléphone : .....  
N° de sécurité sociale : .....  
Organisme de prise en charge : .....  
.....  
Date de la transplantation : .....  
Médecin traitant : .....  
Médecin responsable à l'UTT : .....

3

## 3 Votre traitement

Le traitement anti-rejet qui vous est prescrit par le médecin (également nommé immuno-suppresseur) est indispensable et doit être pris à vie pour éviter le rejet du greffon par votre organisme. Ce traitement doit être pris tous les jours de la même façon.

La prise de ce traitement anti-rejet à vie présente quelques particularités que vous devez connaître.

### • Néoral ou Prograf

– Le **Néoral** (Ciclosporine) existe en gélules de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg ou en solution buvable. Si vous prenez la ciclosporine en solution buvable, il est indispensable de la prendre dans du jus de fruits (sauf pamplemousse ou multifruits) ou du lait, et ce, dans un récipient en verre.

– Le **Prograf** (Tacrolimus) existe en 5 mg, 1 mg et 0.5mg. Il se prend à heure fixe, en deux prises régulières. Il ne faut pas le décapsuler à l'avance.

À noter : il existe des formes particulières de Tacrolimus qui sont l'Advagraf et le Modigraf

Si vous oubliez une prise, ne doubler pas la dose suivante.

Si vous vomissez dans l'heure qui suit, reprenez la même dose.

Des bilans sanguins réguliers permettent d'ajuster la posologie du traitement, il faut donc prendre son traitement après la prise de sang.

**Vous devez connaître parfaitement le nom de vos médicaments anti-rejet et la dose prescrite à prendre chaque jour.**

4

• **Les corticoïdes : Cortancyl ou Solupred**

Ces comprimés sont à prendre le matin au milieu du repas. Le **Solupred** est à dissoudre dans l'eau.

**Effets secondaires possibles**

**Que faire ?**

Apparition d'un diabète	Veiller à l'équilibre de chaque repas, éviter boissons et produits sucrés.
Fringale	Eviter les grignotages
Prise de poids	Pour faire les bons choix, demander conseil à la diététicienne
	Diminuer les aliments gras et les produits sucrés
Gonflement du visage ou des chevilles	Respecter un régime sans sel
Douleurs gastriques	Prescription d'un pansement gastrique
Fragilité capillaire	À signaler au médecin
Nervosité / insomnie	Prendre le traitement le matin
Acné	Traitement médical spécifique
Sensibilité aux infections	Règles d'hygiène

Ces effets secondaires ne sont pas systématiques et ne doivent surtout pas vous amener à **interrompre votre traitement**

**Que faire ?**

**Effets secondaires possibles**

Modification de la pilosité : Apparition d'un duvet	S'il persiste après quelques mois, décoloration ou épilation remboursée.
Chute de cheveux	Prévenir le médecin
Gonflement des gencives	Bains de bouche, utilisation d'une brosse à dents électrique
Hypertension artérielle	Traitement prescrit par le médecin
Toxicité rénale	Surveillance du taux de Néoral ou de Prograf dans le sang
Tremblements	Cela s'atténue avec le temps
Impression de chaleur dans les doigts	
Plus sensible aux infections	Cf consignes hygiène
Intolérance au soleil	Se protéger avec de l'écran total ++ Limiter l'exposition au soleil

• **Cellcept**

Ce médicament existe en comprimé de 250 mg ou 500 mg. C'est un traitement à vie associé au **Prograf** ou au **Neoral** Il se prend en deux ou trois prises au milieu du repas.

Il peut provoquer quelques troubles digestifs et une baisse des globules blancs, c'est pourquoi on surveille votre numération sanguine régulièrement. Un médicament proche du **Cellcept** peut vous être prescrit : l'**Imurel**.

À noter : il existe un autre médicament de la même famille que le **CELLCEPT** appelé **MYFORTIC** en 180 mg et 360 mg.

• **Certican (0,25 mg – 0,50 – 0,75 et 0,1 mg) et Rapamune (1 mg)**

Ces autres immunosuppresseurs peuvent vous être prescrits. Ils ont la particularité de provoquer de nombreux effets indésirables en début de traitement (aphtes, acnés, œdèmes...) et peuvent nécessiter des adaptations de doses. Ils génèrent également la cicatrisation en cas de chirurgie, d'où une vigilance accrue si vous devez subir une intervention.

### • *Autres traitements associés*

#### – L'anti-ulcéreux : Mopral, Inexium, Pariet

Destiné à protéger l'estomac contre l'agression des corticoïdes.

Il est parfois nécessaire d'y ajouter un traitement pansement gastrique.

– **Les antibiotiques** (contre les bactéries), **les antifongiques** (contre les champignons) et **les antiviraux** (contre les virus) : ils servent à prévenir ou à traiter d'éventuelles complications infectieuses pendant les premiers mois de la greffe.

D'autres traitements complémentaires peuvent vous être prescrits si cela est nécessaire : anti hypertenseur, anti cholestérol, kardégic...

**Ne prenez aucun médicament sans avis médical.**

**Il peut y avoir des interactions médicamenteuses en particulier avec les anti-inflammatoires (fortement contre indiqués car risque d'insuffisance rénale).**

**Mais aussi avec les antibiotiques (modification de modification de la ciclosporinémie et de la Tacrolémie).**

La prise de médicaments à base de plantes nécessite également un avis médical (ex : millepertuis).

## 4 Le rejet

Votre organisme se comporte avec le greffon comme il le fait envers tous corps étranger : il tente de le « rejeter ». Pour éviter ce phénomène, il vous est prescrit un traitement immuno-suppresseur qui paralyse l'action des lymphocytes.

### • *Manifestation*

La réaction de rejet ne présente pas systématiquement de signes cliniques.

**Néanmoins, il est parfois possible de le dépister en cas de :**

- élévation de la température
- prise de poids
- apparition d'œdèmes
- fatigue
- essoufflement
- baisse de la capacité respiratoire mesurée au spiromètre électronique chez le transplanté pulmonaire.

Si vous constatez la présence d'un de ces signes, vous devez contacter l'infirmière coordinatrice de l'UTT ou le service. Le médecin vous demandera éventuellement de venir dans le service pour la réalisation d'exams complémentaires.

### • Diagnostic

C'est la **biopsie** de l'organe transplanté qui va permettre d'établir ou non le diagnostic de rejet.

– Chez le **transplanté cardiaque**, il s'agit d'une biopsie d'un fragment du cœur par voie veineuse : la biopsie endo-myocardique ou BEM.

– Chez le **transplanté pulmonaire**, le médecin réalisera la biopsie pulmonaire lors d'une fibroscopie bronchique ; c'est la biopsie trans bronchique (BTB).

En cas de rejet avéré, et selon son grade, vous serez hospitalisé quelques jours et le médecin vous prescrira un traitement intra veineux.

## 5 Détecter l'infection

La surveillance de la température va vous permettre de détecter une éventuelle infection. D'autres signes sont généralement associés à une fièvre en cas d'infection (fatigue, toux, frissons...).

En cas d'élévation de la température, une surveillance toutes les 8 h s'impose. Si la fièvre persiste ou s'il existe des signes de gravité, l'avis d'un professionnel s'impose : vous devez en informer l'unité de transplantation thoracique, y compris le week-end ou le médecin qui vous suit.

## 6 L'hygiène

La transplantation par l'intermédiaire du traitement immuno-suppresseur qui vous est prescrit amoindrit **vos défenses immunitaires** et la capacité de votre organisme à lutter contre les **infections**.

Le respect de quelques consignes d'hygiène de base est déterminant pour éviter de contracter des germes pouvant être responsables d'infection.

### • Soyez attentif

– au **lavage des mains** avant chaque repas et après chaque passage aux toilettes ;

– au **brossage** soigneux des dents si possible après chaque repas ;

– à votre **hygiène corporelle** qui doit être quotidienne (douche de préférence) ;

– à l'hygiène et l'**entretien de vos ongles** de mains et de pieds ;

– à la **désinfection** des plaies superficielles avec un antiseptique.

**Attention** : en cas de plaie suspecte, étendue et/ou profonde, vous devez, après désinfection avec un antiseptique, contacter votre médecin traitant ou l'unité de transplantation thoracique.

## 7 L'alimentation

*Manger doit rester un plaisir ! Tout est une question d'équilibre.*

### • L'équilibre alimentaire

Pour être en forme, il faut respecter trois repas par jour. Une collation peut être ajoutée au moment du goûter.

Voici les familles d'aliments qui composent un repas équilibré :

- Un féculent (pain, pâtes, riz...)
- Un légume vert (cru ou cuit)
- Des protéines (viande, poisson ou œuf)
- Un fruit (cru ou cuit) sauf le pamplemousse (interaction avec le Néoral).
- Un produit laitier
- Une boisson (eau plate de préférence)
- 1 verre de vin par repas est autorisé

Parmi les modes de cuisson existants, nous vous conseillons plus particulièrement les **modes de cuisson sans matière grasse**.

L'adjonction d'épices et/ou de fines herbes réhaussera la saveur de vos préparations. L'ajout de sel est à éviter le plus possible.

La confection de vos repas doit être réalisée en limitant l'utilisation de matières grasses.

D'une manière générale, afin de limiter l'apport en graisses, il est préférable de consommer les produits laitiers demi-écrémés et les morceaux de viande les plus maigres. Vous rencontrerez la diététicienne au cours de votre hospitalisation et avant votre sortie.

**Le respect de ces consignes alimentaires fait partie de votre hygiène de vie et contribuera à préserver votre santé. Si vous rencontrez des difficultés à suivre le régime qui vous a été prescrit, vous pouvez demander à rencontrer à nouveau la diététicienne lors de votre présence en hôpital de jour.**

### • Conseils pratiques

**Durant les trois premiers mois ou après un traitement antirejet**

Il s'agit de périodes de fortes immunodépressions avec des posologies plus élevées de corticoïdes (cortancyl, solupred, solumédrol)

Nous vous recommandons d'éviter :

- la foule (cinéma, grands magasins...)
- les gros travaux, notamment ceux qui nécessitent des ports de charge et ceux qui exposent à la poussière (y compris « Karsher »)
- le jardinage (y compris les plantes d'intérieur)
- le contact de personnes atteintes de maladies infectieuses (maladies infantiles, grippe, angine, rhume, zona, herpès...)
- le contact avec les animaux
- certaines conduites sont à haut risque pour votre greffon et votre santé :
  - fumer (tabagisme actif ou passif, consommation de cannabis) ;
  - consommer de l'alcool, ou toute autre conduite addictive ;
  - s'exposer à de brusques changements de température.

### • L'hygiène des aliments

Sans certaines précautions de base lors de la préparation de votre repas, vous pouvez contracter **certaines maladies** (toxoplasmose, listériose ...)

Il vous faudra veiller à :

- vous laver les mains avant chaque repas ;
- laver soigneusement les fruits et légumes ;
- bien faire cuire les viandes et les poissons ;
- ne pas consommer de fromage au lait cru, ni de croûtes de fromage ;
- nettoyer et désinfecter à l'eau de javel le réfrigérateur et le plan de travail.

### • Corticoïdes et alimentation

Le traitement par corticoïdes peut occasionner, selon les personnes, certains effets indésirables qui peuvent être réduits grâce à certaines mesures alimentaires :

#### Effets secondaires

#### Prévention des effets

Rétention d'eau et de sel (œdèmes, HTA) : Éviter les aliments riches en sel (conserves, charcuterie ...)

Augmentation de la glycémie ou du diabète : Limiter la consommation de sucre

Troubles de l'utilisation du calcium : Consommer des aliments riches en calcium (produits laitiers)

Perte ou fonte musculaire : Équilibrer l'alimentation ; Pratiquer une activité physique régulière

Selon le dosage des corticoïdes et votre tolérance au traitement, le médecin peut être amené à faire évoluer votre régime.

## 8 Prise en charge psychologique

### • Le mot des psychologues

Vous venez d'être transplanté, nous espérons que cette transplantation va vous permettre de mener une vie la plus normale possible.

Vous avez cependant traversé des moments difficiles. À l'occasion de la période pré-greffe, vous avez pu rencontrer l'équipe des psychologues.

Après la greffe, vous pouvez, vous ou vos proches, être confrontés à des questionnements tels que :

- des événements de vie (prises de décision) ;
- des difficultés avec votre entourage (réajustement des rôles, sexualité...);
- votre orientation professionnelle ;
- la stabilité face à la prise en charge médicale post greffe.

Pour toutes ces raisons, et d'autres encore, nous sommes à vos côtés. La consultation psychologique, ponctuelle ou suivie, est l'occasion d'avoir un temps pour parler de vous.

## 8 La sexualité

Du fait de la maladie artérielle, et parfois du traitement qui vous est prescrit, des perturbations peuvent survenir dans votre sexualité. Si tel est le cas, n'arrêtez aucun traitement et parlez-en au médecin qui vous suit.

En dehors des couples stables, et comme tout à chacun, l'adoption de mesures préventives simples contre les maladies sexuellement transmissibles (Sida, hépatites...) est indispensable (préservatif).

Les grossesses peuvent être envisagées à distance de la greffe et nécessitent une surveillance conjointe entre le service de gynécologie et l'UTT. En attendant, veillez à bien suivre votre traitement contraceptif. Devant un désir de grossesse, parlez-en au médecin du service qui adaptera ainsi votre traitement (certains d'entre eux devant être impérativement arrêtés car sont susceptibles d'entraîner des malformations).

## 9 La réadaptation

Votre état général avant la transplantation ainsi que les suites de greffe occasionnent fréquemment une **fonte musculaire** qui nécessite une **réadaptation**. Une prise en charge par les kinésithérapeutes est débutée à l'hôpital et poursuivie dans un centre spécialisé pour reconstituer une « charpente musculaire » vous facilitant les gestes de la vie quotidienne.

Au-delà de cette rééducation, nous vous recommandons la pratique régulière d'une activité physique douce telle que la marche.

Ménager votre colonne vertébrale.

La pratique de certains sports violents ou à risque est fortement déconseillée, parlez-en avec le médecin.

## 10 Les précautions particulières

### • Les voyages

À condition qu'ils soient programmés à distance de la transplantation (entre 6 mois et 1 an), que votre état de santé soit satisfaisant et que vous évitiez les zones à risque, les voyages peuvent être envisagés.

Quelques précautions s'imposent avant votre départ :

- les vaccinations doivent être à jour ;
- le traitement doit être prévu en quantité suffisante ;
- une assurance rapatriement doit être souscrite (si votre voyage est lointain, l'UTT signalera à votre assurance rapatriement « maladie pré-existante »).

### • Le centre du voyageur international

Le centre du voyageur international (CVI) assure des consultations, sur rendez-vous, pour tout voyageur souhaitant avoir des informations sur les risques infectieux liés à son voyage et les vaccinations recommandées pour son séjour. Cette consultation se situe dans le bâtiment Le Tourville (5 rue du professeur Yves Boquien - 44 000 Nantes).

La consultation est payante (non remboursée par l'assurance maladie). Vous devez prendre rendez-vous au moins deux mois avant votre départ (tél. 02 40 08 30 75 - entre 14h et 16h30 - les lundis, mardis, jeudis et vendredis) ou par l'intermédiaire du site web du CHU > rubrique centre du voyageur international > prendre rendez-vous.

### • La reprise de votre activité

Qu'elle soit professionnelle ou scolaire, elle reste à l'appréciation du médecin. Elle est généralement envisageable après les **6 premiers mois de votre transplantation**. Cette reprise d'activité s'organise, et selon votre domaine d'activité, un aménagement de votre poste de travail ou une réorientation professionnelle sera peut-être souhaitable. Il est nécessaire de prendre contact avec le médecin du travail. L'assistante sociale peut intervenir à votre demande pour vous renseigner plus précisément.

## • Déroulement d'une journée en hôpital de jour



salle d'attente de l'hôpital de jour

7h

- Arrivée dans le service.
- Bilan sanguin.
- Petit déjeuner (self service) en salle d'attente.

- Examens.

- Entretien avec l'infirmière coordinatrice.
- Surveillance des constantes (poids, tension artérielle, température, saturation).

8h30 à 12h30

- Si vous êtes **greffé cardiaque** : ECG, échographie cardiaque, et parfois biopsie cardiaque (BEM).
- Si vous êtes **transplanté pulmonaire** : EFR, radio pulmonaire, et parfois fibroscopie bronchique.
- D'autres examens ou consultations peuvent être programmés durant la matinée.

12h30 à 14h

- Déjeuner au restaurant du personnel

14h à 18h

- Consultation avec le médecin

18

## 11 L'hôpital de jour et les consultations

Après votre sortie du service d'hospitalisation (à votre domicile ou en centre de rééducation) votre suivi se fera en **hôpital de jour à l'UTT** à des intervalles réguliers et au gré des besoins liés à l'évolution de votre état de santé.



Entrée de l'hôpital de jour

Vous êtes accueilli par l'infirmière à partir de 7 h et êtes installé en salle d'attente équipée de fauteuils confortables avec d'autres transplantés en hôpital de jour.

Afin que cette journée se déroule au mieux, merci de préparer les points suivants avant de venir :

- si vos **bilans** sont réalisés à **l'extérieur**, apportez le **double de vos résultats** ;
- pour la délivrance de vos médicaments à la pharmacie de l'hôpital, bien vous munir de votre **carte vitale** ;
- penser à demander au besoin vos certificats médicaux (en début de journée) ;
- lister vos **questions** pour le médecin et l'infirmière coordinatrice ;
- penser à apporter vos **médicaments habituels** à prendre au moment des repas.

17

Nota : l'ordre de passage avec le médecin en consultation peut, en fonction de certaines priorités, être organisé par l'infirmière coordinatrice mais, le plus souvent, il s'agit d'un arrangement entre patients.

Le **bon de transport** fait l'objet d'une prescription médicale et doit être demandé lors de la consultation. Il appartient au médecin de décider du mode de transport adapté à votre état de santé lorsque vous venez en hôpital de jour. Vous devez vous munir d'une carte téléphonique afin de prévenir vos ambulanciers pour votre éventuel retour.

#### • **Au cours de votre journée**

Vous pouvez également solliciter l'infirmière coordinatrice (en veillant à la prévenir suffisamment tôt) pour :

- rencontrer la psychologue, la diététicienne ou l'assistante sociale ;
- rincer votre site implantable ;
- réaliser certains examens ;
- vos aérosols (ex: Pentacarimat).

Selon les résultats de votre biopsie, de votre bilan sanguin et du déroulement de la consultation, vous pouvez être hospitalisé à l'unité de transplantation thoracique - ou dans un autre service - d'où la nécessité de prévoir un **minimum d'effets personnels** (affaires de toilette, vêtements, chaussons, lecture) lorsque vous venez en hôpital de jour.

#### • **À l'issue de la consultation**

Vous repartez avec les documents suivants :

- une ordonnance de traitement médicamenteux : vérifier bien le nom des médicaments, le dosage et la posologie avant de partir. Au besoin une ordonnance de soins infirmiers, matériel et kiné vous sera remise.
- un bon de transport ;
- un carton de rendez-vous pour votre prochaine visite (rendez-vous susceptible de modification). En cas d'empêchement, nous vous remercions de prévenir à l'avance le service afin que nous puissions vous proposer une autre date.

## 13 Les numéros de téléphones utiles

### L'infirmière coordinatrice

- Elle est présente de 9 h à 17 h du lundi au vendredi.
- C'est elle que vous devez appeler en cas de problème ou si vous avez besoin de renseignement.
- Elle fera le lien avec le médecin selon la nature de votre demande.
- Elle est joignable au **02 40 16 51 59**

### Le service de transplantation thoracique

Il a pour vocation de prendre en charge prioritairement les patients hospitalisés. Néanmoins, en dehors des horaires de présence de l'infirmière coordinatrice, vous pouvez contacter le service :  
**tél. 02 40 16 51 14** en précisant bien votre identité et les raisons de votre appel.

### Le secrétariat

Il est ouvert du lundi au vendredi de 9 h à 17 h.  
**Tél. 02 40 16 50 92 – Fax 02 40 16 55 32**

## 13 Contact des associations

### « Nouvelle Vie »

Association régionale de transplantés thoraciques dont le siège social est à Nantes.

Contact : 02 28 07 40 58

### « Fédération française des associations de greffés du cœur et des poumons »

Domiciliée c/o AGECA

177 rue de Charonne - 75 011 Paris

Tél/Fax : 01 40 09 91 88

Email : [ffagcp@france-cœur-poumon.asso.fr](mailto:ffagcp@france-cœur-poumon.asso.fr)

Site web : [www.france-cœur-poumon.asso.fr](http://www.france-cœur-poumon.asso.fr)

Vous pouvez obtenir les coordonnées de nombreuses associations dont la liste est disponible auprès de l'espace des usagers situé au rez-de-chaussée de l'hôpital Nord Laennec (permanence les premiers et troisièmes mardis de chaque mois de 14h à 17h).

médicaments	matin	midi	soir

CHU de Nantes  
**vosre traitement médical**

médicaments	matin	midi	soir



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

**CHU de Nantes**  
[www.chu-nantes.fr](http://www.chu-nantes.fr)

Centre hospitalier universitaire  
5 allée de l'île Gloriette – 44093 Nantes Cedex 1  
Pôle direction générale – service communication - juillet 2012

Nom - Prénom : RINGAYEN-PATCHEMOUTOU Stéphanie

Titre de la thèse : La place du pharmacien d'officine dans le conseil aux patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organes

---

**Résumé de la thèse : La transplantation d'organes a vu le jour en 1856 avec un Français JF Reverdin. De 1856 à nos jours, des lois ont permis d'encadrer la transplantation d'un point de vue chirurgical et éthique. Aujourd'hui, le nombre de patients en attente de greffe augmente malgré une pénurie de greffons. Les principaux traitements utilisés à la suite d'une transplantation sont les immunosuppresseurs. Des traitements associés sont également prescrits : traitements préventifs des infections (bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires) ; traitement des risques cardio-vasculaires (antihypertenseurs, antiagrégants plaquettaires et hypolipémiants) ; traitement des troubles digestifs (Inhibiteurs de la Pompe à Protons, laxatifs et anti-diarrhéiques) ; traitements psychotropes (anxiolytiques et hypnotiques) ; et traitements des carences en vitamines et éléments minéraux (fer, potassium et vitamine D). Le pharmacien d'officine a une place importante dans le conseil aux transplantés, de par ses connaissances et compétences pharmaceutiques. Plusieurs outils sont utilisés pour aider les malades chroniques dans la compréhension et la prise de leur traitement : les plans de prise, les entretiens pharmaceutiques à l'hôpital et dans les officines (mis en place début 2013 par la Nouvelle Convention des Pharmaciens 2012 avec les patients sous anticoagulants oraux), les fiches d'information et d'aide à la prise des médicaments, et les livrets post-greffe délivrés à la sortie de l'hôpital. Les traitements ont des conséquences quotidiennes et à long terme dans la vie des patients. Celles-ci peuvent être complétées par des règles d'hygiène et d'alimentation rigoureuses, et lors des entretiens pharmaceutiques.**

---

---

**MOTS CLÉS : transplantation, immunosuppresseurs, effets indésirables, pharmacien d'officine, conseils, éducation thérapeutique**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Mme BIGOT-CORBEL Edith, Maître de conférence universitaire de biochimie**

**Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M. FELDMAN David, pharmacien praticien hospitalier**

**Mme NICOLLEAU Isabelle, présidente du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens des Pays de la Loire**

**Mme GOURVES Anne, pharmacien**

---