

ANNÉE 2019

Thèse N° 20

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

Par

**Yannick GINESTE**

**Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2019**

Pharmacien et éducation thérapeutique : amélioration et élaboration  
de fiches conseils sur l'après greffe rénale en 2018.

**Président :** Mme Elise VERRON, MCU de toxicologie, Faculté de Pharmacie  
de Nantes

**Membres du jury :** Mr Alain PINEAU, PU-PH de toxicologie, Faculté de  
Pharmacie de Nantes

Mme Dominique NAVAS-HOUSSAIS, MCU-PH de Santé  
publique-Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de  
Nantes

Mme Aurélie HOUZET-MEURETTE, néphrologue, CHU  
de Nantes

## Remerciements

Je remercie Mme Elise VERRON pour m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de ma thèse d'exercice.

Je remercie Mr Alain PINEAU, mon directeur de thèse, d'avoir encadré ce travail. Merci pour ses conseils, ses remarques et sa disponibilité qui m'ont permis l'élaboration de ma thèse.

Je remercie également Mme Dominique NAVAS-HOUSSAIS et Mme Aurélie HOUZET-MEURETTE d'avoir accepté de faire partie du jury. Je vous remercie également pour votre accueil lors de mon stage hospitalier au service de transplantation rénale du CHU de Nantes.

Je remercie l'équipe du service de transplantation rénale du CHU de Nantes pour m'avoir permis de participer et de réaliser des entretiens thérapeutiques et de m'avoir apporté des connaissances et des compétences dans le domaine de la transplantation.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des enseignants de la Faculté de la Pharmacie pour la qualité des enseignements.

Je remercie mes parents, mon frère et ma sœur pour le soutien moral pendant mes années d'études et lors de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie mes amis qui m'ont accompagné pendant toutes mes années d'études.

## Table des matières

Liste des figures .....	7
Liste des tableaux .....	8
Liste des fiches conseils .....	10
Liste des abréviations .....	11
Introduction .....	13
Partie I : Le Rein : fonctionnement, dysfonctionnement et ses traitements .....	15
I. Le rein .....	16
A) Anatomie.....	16
1) La morphologie externe .....	16
2) La morphologie interne.....	16
3) La vascularisation rénale.....	17
B) Physiologie : les fonctions du rein .....	18
1) Les fonctions exocrines du rein .....	18
1.1) Le néphron : l'unité fonctionnelle du rein .....	18
1.2) La formation de l'urine .....	19
2) Les fonctions endocrines du rein .....	21
2.1) La rénine : régulation de la pression artérielle .....	21
2.2) Le calcitriol : maintien de l'homéostasie phosphocalcique .....	21
2.3) L'érythropoïétine : production des hématies.....	22
3) Synthèse sur les différentes fonctions des reins.....	22
II. L'insuffisance rénale chronique .....	22
A) Généralités – définition.....	22
B) Épidémiologie .....	23
C) Diagnostic de l'insuffisance rénale.....	23
D) Les différents stades .....	24
E) Les signes cliniques et biologiques .....	24
F) Les causes d'insuffisance rénale chronique .....	25
G) Le traitement : retarder l'évolution de l'insuffisance rénale chronique.....	26
1) Les règles hygiéno-diététiques du patient insuffisant rénal .....	26
1.1) Les apports hydriques.....	26
1.2) Le sel .....	26
1.3) Le potassium .....	26

1.4) Les apports caloriques .....	27
2) Le traitement symptomatique .....	28
2.1) Hypertension artérielle et réduction de l'albuminurie .....	28
2.2) Prévention de l'athérosclérose .....	28
2.3) Traitement de l'anémie .....	28
2.4) Traitement de l'acidose.....	29
2.5) Médicament de l'hyperkaliémie.....	29
2.6) Troubles phosphocalciques .....	29
H) Lorsque les reins ne fonctionnent plus... ..	29
III. Les traitements de suppléance .....	30
A) La dialyse.....	30
1) Qu'est-ce que la dialyse ?.....	30
2) L'hémodialyse .....	30
3) La dialyse péritonéale .....	31
4) Avantages et inconvénients.....	31
B) La transplantation rénale.....	32
1) Les avantages de la transplantation rénale par rapport à la dialyse .....	32
2) Le parcours pré greffe – donneur décédé .....	33
2.1) Le bilan pré greffe .....	33
2.2) L'inscription sur la liste d'attente.....	33
2.3) Un donneur décède.....	34
3) La greffe à partir d'un donneur vivant.....	34
4) Le risque : le rejet du greffon.....	34
4.1) Le rejet hyperaigu.....	35
4.2) Le rejet aigu.....	35
4.3) Le rejet chronique.....	35
IV. Les médicaments immunosuppresseurs .....	36
A) Les traitements de la phase d'induction.....	36
1) La Thymoglobuline®.....	36
2) Le Simulect® (basiliximab).....	37
B) Les traitements de la phase d'entretien .....	37
1) Les inhibiteurs de la calcineurine.....	37
1.1) La ciclosporine (Néoral®).....	37
1.2) Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Envarsus®).....	38

2) Les glucocorticostéroïdes.....	39
3) Les inhibiteurs de la synthèse des purines .....	40
3.1) L'azathioprine (Imurel®) .....	40
3.2) Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate de sodium (Myfortic®) .....	41
4) Les inhibiteurs de m-TOR .....	42
4.1) L'évérolimus (Certican®) .....	42
4.2) Le sirolimus (Rapamune®) .....	43
C) Les effets secondaires des traitements .....	44
1) Les complications de l'immunosuppression .....	44
1.1) Le risque accru d'infection.....	44
1.2) Le risque accru de cancers.....	46
2) Les complications cardiovasculaires.....	46
3) Les effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs .....	47
3.1) Les effets secondaires de la ciclosporine .....	48
3.2) Les effets secondaires du tacrolimus.....	49
3.3) Les effets secondaires des glucocorticoïdes.....	50
3.4) Les effets secondaires de l'azathioprine.....	51
3.5) Les effets secondaires du Cellcept® .....	52
3.6) Les effets secondaires du Myfortic® .....	53
3.7) Les effets secondaires de l'évérolimus.....	54
3.8) Les effets secondaires du sirolimus.....	55
3.9) Tableau de synthèse des effets secondaires.....	56
D) Les interactions médicamenteuses .....	57
1) Les interactions pharmacocinétiques .....	57
2) Les interactions pharmacodynamiques .....	60
3) Les interactions médicamenteuses pour chaque médicament.....	60
3.1) La ciclosporine .....	60
3.2) Le tacrolimus.....	61
3.3) Les glucocorticoides.....	61
3.4) L'azathioprine .....	62
3.5) Mycophénolate mofétil et mycophénolate de sodium.....	63
3.6) Les inhibiteurs de m-TOR.....	63
E) Médicaments immunosuppresseurs et grossesse .....	64

Partie II : Elaboration de fiches conseils destinées au patient transplanté rénal .....	67
I. L'éducation thérapeutique du patient .....	68
A) Définition .....	68
B) Objectifs .....	68
C) Quels sont les patients concernés ? .....	69
D) Le personnel encadrant l'éducation thérapeutique du patient .....	69
E) Les différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient.....	69
F) Les techniques et outils utilisés en séances d'éducation thérapeutique .....	69
II. Programme d'ETP au service de transplantation rénale du CHU de Nantes en 2015 .....	70
A) Rôle des externes en pharmacie pendant l'hospitalisation .....	70
B) Après l'hospitalisation .....	71
III. Les fiches conseils à destination du patient transplanté rénal .....	72
A) Les multiples rôles du rein .....	72
B) Notions relatives à la prise des médicaments immunosuppresseurs.....	74
C) L'automédication .....	79
D) Le suivi médical et biologique après la transplantation rénale.....	81
E) La protection solaire.....	85
F) Les règles diététiques .....	90
G) Les activités sportives après la transplantation.....	95
H) La vaccination chez le patient transplanté .....	98
I) Les voyages .....	101
<b>Conclusion.....</b>	<b>105</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Vascularisation du rein.....	17
Figure 2 : Structure d'un néphron.....	18
Figure 3 : Hormones régulant la réabsorption et la sécrétion tubulaire.....	21
Figure 4 : Principe de l'hémodialyse.....	30
Figure 5 : Principe de la dialyse péritonéale.....	31
Figure 6 : Chronologie des infections après transplantation rénale.....	44
Figure 7 : Les quatre étapes du programme de l'ETP.....	69
Figure 8 : Fréquence des examens de suivi après la transplantation rénale.....	81
Figure 9 : Illustration d'un médicament à marge thérapeutique étroite.....	81
Figure 10 : Illustration de la règle ABCDE.....	88

## Liste des tableaux

Tableau I : Résumé de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire.....	20
Tableau II : Synthèse des différentes fonctions des reins.....	22
Tableau III : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique.....	24
Tableau IV : Complications biologiques et cliniques de l'IRC.....	25
Tableau V : Apport protéique recommandé en fonction du degré de l'insuffisance rénale.....	27
Tableau VI : Avantages et inconvénients des méthodes de dialyse.....	32
Tableau VII : Survie du greffon.....	36
Tableau VIII : Principaux effets secondaires de la ciclosporine.....	48
Tableau IX : Principaux effets secondaires du tacrolimus.....	49
Tableau X : Principaux effets secondaires des glucocorticoïdes.....	50
Tableau XI : Principaux effets secondaires de l'azathioprine.....	51
Tableau XII : Principaux effets secondaires du Cellcept®.....	52
Tableau XIII : Principaux effets secondaires du Myfortic®.....	53
Tableau XIV : Principaux effets secondaires de l'évérolimus.....	54
Tableau XV : Principaux effets secondaires du sirolimus.....	55
Tableau XVI : Synthèse des effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs.....	56
Tableau XVII : Substrats, inhibiteurs et inducteurs du cytochrome CYP 3A4.....	58
Tableau XVIII : Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine.....	59
Tableau XIX : Interactions médicamenteuses du mycophénolate mofétil et du mycophénolate de sodium .....	63
Tableau XX : Médicaments immunosuppresseurs et grossesse.....	64
Tableau XXI : Synthèse sur les médicaments immunosuppresseurs.....	66
Tableau XXII : Conduite à tenir en cas d'oubli de prise selon la notice des médicaments.....	69
Tableau XXIII : les signes d'alertes.....	82
Tableau XXIV : Les différents SPF des produits de protection solaire.....	86

Tableau XXV : La description des différents phototypes.....	87
Tableau XXVI : Les vaccins inactivés ou inertes.....	99
Tableau XXVII : Médicaments utilisés pour la chimioprophylaxie du paludisme.....	102

## Liste des fiches conseils

Fiche 1 : Les fonctions du rein.....	73
Fiche 2 : Les médicaments anti-rejet.....	77
Fiche 3 : Conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un médicament immunosuppresseur ou en cas de vomissements.....	78
Fiche 4 : L'automédication.....	80
Fiche 5 : Le suivi après la transplantation rénale.....	83
Fiche 6 : Les signes d'alertes.....	84
Fiche 7 : La protection solaire.....	89
Fiche 8 : L'alimentation après la transplantation rénale.....	93
Fiche 9 : Conseils d'hygiène afin d'éviter de contracter une infection via l'alimentation.....	94
Fiche 10 : Les activités physiques.....	97
Fiche 11 : La vaccination après la transplantation rénale.....	100
Fiche 12 : Les voyages.....	104

## Liste des abréviations.

6-MP : 6-mercaptopurine.

6-TGN : Thioguanine nucléotide.

ADH : Hormone antidiurétique.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

ALAT : Alanine aminotransférase.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ASE : Agents stimulants de l'érythropoïèse.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CEH : Cycle Entéro-Hépatique.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CMV : Cytomégalovirus.

COX : Cyclo-oxygénase.

CRP : C-réactive protéine.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

EBV : Virus d'Epstein-Barr.

ECBU : Examen cytbactériologique des urines.

EPO : Erythropoïétine.

ETP : Education thérapeutique du patient.

FPS : Facteur de protection solaire.

GRE : Glucocorticoid Response Element.

HLA : Human leukocyte antigen.

HPV : Papillomavirus humain.

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IL-2 : Interleukine-2 (IL-2).

IMC : Indice de masse corporel.

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé.

INR : International Normalized Ratio.

IPDE5 : Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale.

LT : Lymphocyte T.

MPA : Acide mycophénolique.

MPAG : Glucuronide de l'acide mycophénolique.

m-TOR : mammalian-Target Of Rapamycin.

NFS : Numération de la formule sanguine.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PNNS : Programme National Nutrition Santé.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

REIN : Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie.

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole.

SPF : Sun protection factor.

SRO : Soluté de réhydratation orale.

Rayons UVA : Rayons ultraviolets A.

Rayons UVB : Rayons ultraviolets B.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

# **Introduction**

Certaines maladies peuvent affecter les reins et entraîner une insuffisance rénale chronique. Fin 2015, en France, on dénombrait 82 295 patients en insuffisance rénale chronique terminale. Lorsque les reins ne peuvent plus assurer leurs fonctions, un traitement de suppléance doit être instauré. Il en existe deux : la dialyse et la transplantation. Ces traitements ont permis de prendre en charge la maladie rénale chronique qui était mortelle. La transplantation rénale présente plus d'avantages que la dialyse. En effet elle apporte de meilleurs résultats en termes de qualité de vie, d'espérance de vie et est moins onéreuse que la dialyse. Fin 2015, 36 433 patients ont pu bénéficier d'une transplantation mais 20% des patients étaient encore dans l'attente d'une greffe.

Cependant la transplantation ne s'apparente pas à une guérison. En effet le patient devra prendre à vie un traitement pour éviter le rejet du greffon. Ce traitement est complexe. Il présente de nombreux effets indésirables et interagit avec un certain nombre de médicaments. Afin que la transplantation soit un succès, le patient va devoir acquérir de nombreuses connaissances et compétences.

Pour cela il est accompagné par une équipe pluridisciplinaire. De nombreux professionnels de santé accompagnent les patients transplantés dont les pharmaciens font partie. En effet ceux-ci, de par leurs connaissances sur les médicaments, prennent part à l'éducation thérapeutique du patient transplanté et assurent le bon usage des médicaments.

L'objectif de cette thèse est de décrire les différentes connaissances et compétences que le patient transplanté devra acquérir et de les synthétiser dans des fiches qui pourront être utilisées par le patient mais aussi par l'équipe soignante lors de séances d'éducation thérapeutique.

La première partie de cette thèse sera consacrée à l'insuffisance rénale chronique terminale et ses traitements. Elle exposera le rôle du rein, les généralités sur l'insuffisance rénale chronique et présentera les traitements de suppléance. On s'intéressera tout particulièrement à la transplantation et aux traitements devant être pris pour éviter le rejet et donc l'échec de la transplantation. La deuxième partie traitera de l'éducation thérapeutique du patient. Elle mettra en avant les connaissances et les compétences nécessaires au patient pour que la transplantation soit un succès. C'est dans cette partie que les fiches seront présentées.

## **Partie I :**



# **Le Rein : fonctionnement, dysfonctionnement et ses traitements**

Cette première partie sera consacrée à l'insuffisance rénale chronique terminale et ses traitements. Elle exposera le rôle du rein, les généralités sur l'insuffisance rénale chronique et présentera les traitements de suppléance. On s'intéressera tout particulièrement à la transplantation et aux traitements devant être pris pour éviter le rejet.

## **I. Le rein**

Dans cette partie seront abordées l'anatomie du rein et les différentes fonctions exocrines et endocrines de celui-ci.

### **A) Anatomie**

#### **1) La morphologie externe [1, 2]**

L'homme possède deux reins en forme de haricot. Un rein adulte pèse 150 grammes, mesure 11 centimètres de longueur, 6 centimètres de largeur et 3 centimètres d'épaisseur.

Ils sont situés dans la région lombaire supérieure de part et d'autre de la colonne vertébrale à hauteur de la douzième vertèbre dorsale (D12) et de la troisième vertèbre lombaire (L3). Le rein droit est situé un peu plus bas que le rein gauche. Les reins, situés entre la paroi dorsale et le péritoine pariétal, occupent une position rétro-péritonéale.

Au niveau de la face interne du rein se trouve le sinus rénal dont l'orifice est le hile rénal. C'est au niveau du hile rénal que les uretères, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs gagnent chaque rein.

Chaque rein est surmonté d'une glande surrénale et est entouré par trois couches de tissus :

- Le fascia rénal : tissu conjonctif reliant le rein et la glande surrénale.
- La capsule adipeuse du rein : tissu adipeux protégeant le rein des coups.
- La capsule fibreuse du rein : enveloppe transparente qui prévient les infections.

#### **2) La morphologie interne [1, 2]**

À l'intérieur de chaque rein on distingue trois parties :

- Le cortex rénal, partie la plus externe recouvrant la médulla rénale.
- La médulla rénale, partie intermédiaire, constituée de segments coniques appelés pyramides de Malpighi. Ces pyramides présentent chacune un sommet, également appelé papille, orienté vers l'intérieur du rein, tandis que la base est orientée vers le cortex rénal.
- Le pelvis rénal ou bassinnet, partie la plus interne. C'est un tube communiquant avec l'uretère et qui se prolonge vers l'intérieur du rein par les calices rénaux majeurs qui eux-mêmes se ramifient en calices rénaux mineurs.

Les calices propulsent l'urine provenant des orifices papillaires vers l'uretère. Celui-ci transporte l'urine vers la vessie, où elle s'accumule jusqu'à son évacuation par l'urètre.

### 3) La vascularisation rénale [1, 2]

Les reins sont très vascularisés, l'artère rénale, une branche de l'aorte, achemine aux reins un quart du débit cardiaque total soit chez l'adulte, une moyenne de 1 200 ml de sang par minute.

L'artère rénale se divise en cinq artères segmentaires qui vont elles-mêmes à l'intérieur du sinus rénal se diviser pour donner les artères interlobaires. Ces artères pénètrent dans la médulla rénale et cheminent entre les pyramides de Malpighi. À la jonction de la médulla rénale et du cortex, les artères interlobaires donnent naissance aux artères arquées. Dans le cortex ces artères donnent naissance aux artères interlobulaires. Les artérioles afférentes émergent des artères interlobulaires et donnent naissance à un réseau capillaire complexe logé dans la capsule de Bowman.

Le sang quitte les vaisseaux capillaires par des artérioles efférentes et traverse le réseau veineux en empruntant successivement les veines interlobulaires, les veines arquées, les veines interlobaires pour rejoindre la veine rénale puis la veine cave inférieure. La figure 1 ci-dessous illustre la vascularisation du rein.

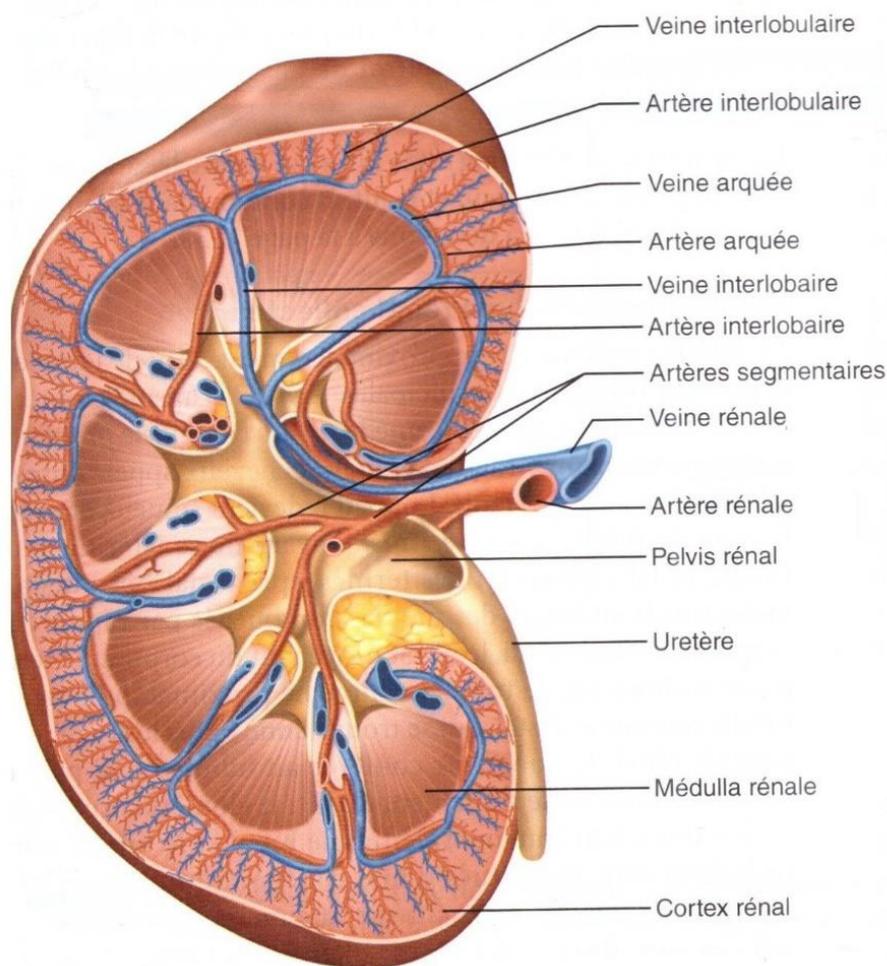


Figure 1 : Vascularisation du rein [extrait de la source [2]].

## B) Physiologie : les fonctions du rein

### 1) Les fonctions exocrines du rein

#### 1.1) Le néphron : l'unité fonctionnelle du rein [1, 2, 3]

Les néphrons sont les unités structurales et fonctionnelles des reins (figure 2).

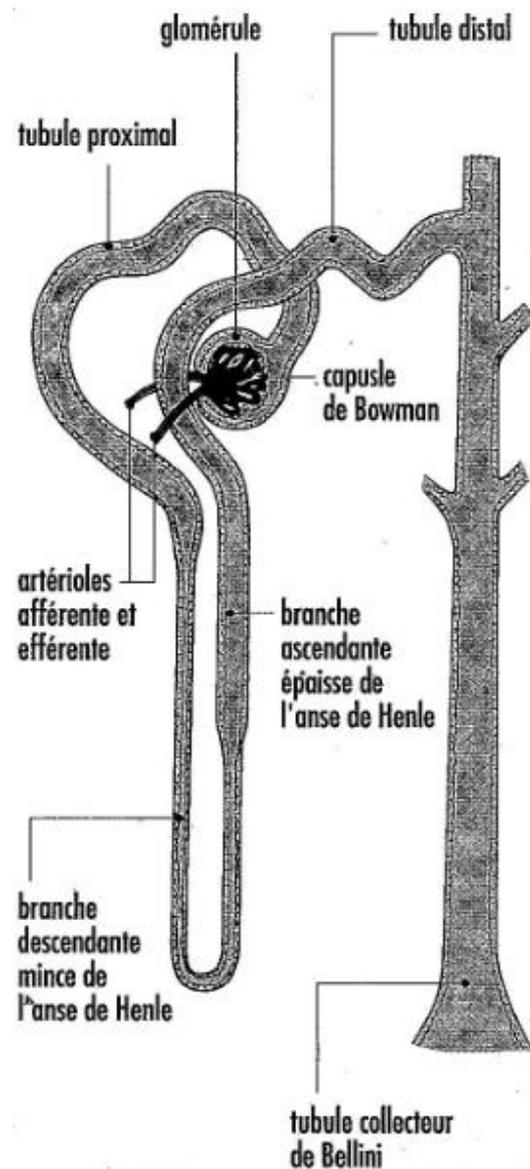


Figure 2 : Structure d'un néphron [extrait de la source [1]]

Un néphron est composé de deux éléments : un glomérule rénal ou corpuscule de Malpighi et un tubule rénal.

Le glomérule rénal est constitué d'un bouquet de vaisseaux capillaires logés dans la capsule de Bowman. Le sang pénètre à l'intérieur de ces vaisseaux capillaires via une artériole afférente et en ressort via une artériole efférente avant de rejoindre le réseau sanguin veineux. Entre le sang et la capsule de Bowman on retrouve une membrane de filtration.

Le tubule rénal fait suite au glomérule rénal. C'est un tube comprenant 4 parties différentes :

- Le tube contourné proximal.
- L'anse de Henlé.
- Le tube contourné distal.
- Le tube collecteur de Bellini s'ouvrant vers le calice.

### **1.2) La formation de l'urine [1, 2]**

C'est au niveau du néphron que se forme l'urine. La formation de l'urine passe par trois étapes :

- La filtration glomérulaire.  
Lors de ce processus, le plasma est filtré via la membrane de filtration. Les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) et les molécules dont le poids moléculaire est supérieur ou égal à 70 000 Daltons sont retenus dans les capillaires. Tous les autres composants en revanche passent la membrane de filtration et quittent les capillaires pour se retrouver dans le tubule rénal.  
Le filtrat glomérulaire contient de l'eau, des petites protéines, du glucose, du sodium, du potassium, du chlore, des déchets azotés provenant du catabolisme des protéines comme l'urée, l'acide urique ou la créatinine et des bicarbonates.  
Cette filtration est possible car la pression à l'intérieur des capillaires glomérulaires est élevée. En effet les artérioles afférentes ont un diamètre plus important que les artérioles efférentes ce qui élève la pression artérielle glomérulaire.
- La réabsorption tubulaire.  
Lors de ce processus, certains composants du filtrat sont réabsorbés vers le sang de manière sélective. Tout ce qui n'a pas été réabsorbé forme l'urine.
- La sécrétion tubulaire.  
C'est un moyen pour le corps humain d'éliminer les substances indésirables du plasma. Sont éliminés par cette voie certains médicaments et métabolites, certains composés azotés issus du catabolisme protéique comme l'urée, l'acide urique ou la créatinine, les ions potassium si ceux-ci sont en excès dans le sang, les ions  $H^+$  si le pH sanguin diminue et les ions  $HCO_3^-$  si le pH sanguin augmente.

Le tableau I ci-dessous résume les substances réabsorbées et celles sécrétées.

Partie du tubule	Substances réabsorbées	Substances sécrétées
Tube contourné proximal	Les ions $\text{Na}^+$ . L'eau. Les ions $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Ca}^{2+}$ . L'eau. Des nutriments : glucose, acides aminés et vitamines. Les ions $\text{HCO}_3^-$ . Les solutés liposolubles. L'urée et l'acide urique.	Les ions $\text{H}^+$ . Les ions $\text{NH}_4^+$ . Certains médicaments et métabolites liés aux protéines plasmatiques.
Branche descendante de l'anse de Henlé	L'eau.	
Branche ascendante de l'anse de Henlé	Les ions $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ . Les ions $\text{Mg}^{2+}$ et $\text{Ca}^{2+}$ .	L'urée et l'acide urique.
Tube contourné distal	Les ions $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ . Les ions $\text{Ca}^{2+}$ .	Les ions $\text{K}^+$ .
Tubule rénal collecteur	Les ions $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ . L'eau. Les ions $\text{HCO}_3^-$ . L'urée.	Les ions $\text{K}^+$ .

Tableau I : Résumé de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire

Alors que la réabsorption dans le tube contourné proximal et l'anse de Henlé ne varie pas en fonction des besoins de l'organisme, la réabsorption dans le tube contourné distal et le tubule collecteur est étroitement ajustée par des hormones selon les besoins de l'organisme.

On peut citer l'hormone antidiurétique (ADH), l'aldostérone, le facteur natriurétique ou la parathormone.

- L'ADH est une hormone libérée dans le sang par la neurohypophyse. Elle augmente la réabsorption d'eau au niveau du tubule rénal collecteur via l'insertion d'aquaporines au niveau des cellules. Cette hormone accroît aussi la réabsorption de l'urée. L'ADH prévient les fluctuations excessives du bilan hydrique et, par conséquent, la déshydratation ou la surhydratation.
- L'aldostérone augmente la réabsorption du sodium et donc d'eau et la sécrétion du potassium dans le tube contourné distal et dans le tubule rénal collecteur. Cela entraîne une augmentation de la volémie et une hausse de la tension artérielle.
- Le facteur natriurétique est une hormone libérée par les cellules des oreillettes du cœur suite à l'élévation de la pression artérielle ou du volume sanguin. Elle inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le facteur natriurétique a donc pour effet d'abaisser la pression artérielle en inhibant la réabsorption du sodium et donc d'eau.
- La parathormone augmente la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal.

Le schéma ci-dessous résume l'action des hormones vues ci-dessus.

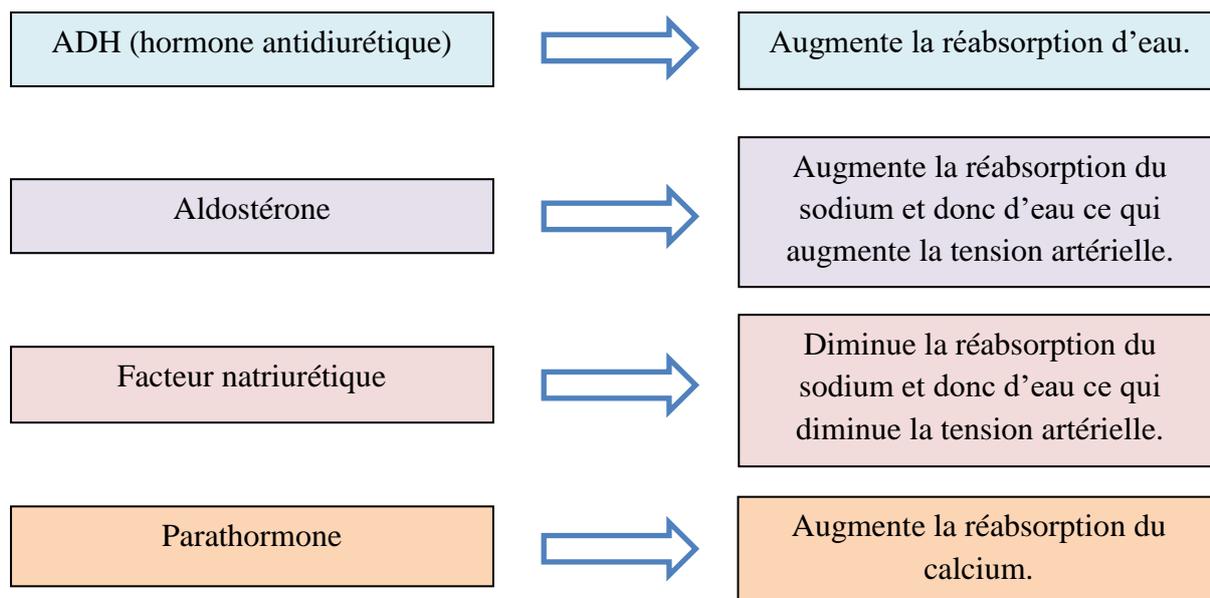


Figure 3 : Hormones régulant la réabsorption et la sécrétion tubulaire.

Donc le rein élabore l'urine et participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'équilibre acido-basique et à l'élimination des déchets et des toxiques.

## 2) Les fonctions endocrines du rein

### 2.1) La rénine : régulation de la pression artérielle [1, 2]

La rénine est une enzyme sécrétée par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire et participe au système rénine-angiotensine-aldostérone. Lorsque la pression artérielle ou la volémie diminue, ces cellules libèrent dans le sang la rénine.

La rénine convertit l'angiotensinogène inactif en angiotensine I inactive elle aussi. Puis une autre enzyme, l'enzyme de conversion, transforme l'angiotensine I en angiotensine II active. L'angiotensine II va stimuler la production d'aldostérone par les glandes surrénales.

L'hyperkaliémie stimule directement la libération d'aldostérone sans passer par le système rénine-angiotensine-aldostérone.

### 2.2) Le calcitriol : maintien de l'homéostasie phosphocalcique [1, 2]

La vitamine D est indispensable au bilan calcique. Elle peut être apportée via l'alimentation ou synthétisée par notre organisme via les rayonnements ultraviolets. Ces derniers transforment un dérivé du cholestérol synthétisé dans le foie, le 7-déhydroxycholestérol, en cholécalfiférol ou vitamine D3.

Le cholécalfiférol est transformé en 25-hydroxycholécalfiférol dans le foie puis en 1,25-dihydroxycholécalfiférol dans les reins. Le 1,25-dihydroxycholécalfiférol correspond à la forme active de la vitamine D ou calcitriol.

Le calcitriol stimule l'absorption du calcium au niveau de l'intestin grêle et diminue l'excrétion du calcium au niveau des reins. Au niveau de l'os, il facilite la minéralisation de celui-ci et ceci indirectement par l'augmentation de la calcémie.

La production du calcitriol est régulée par une hormone, la parathormone. C'est une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle stimule la transformation de la vitamine D en sa forme active par les reins.

### 2.3) L'érythropoïétine : production des hématies [1, 2]

L'érythropoïétine (EPO) est produite par les cellules médullaires du rein. Elle agit au niveau de la moelle osseuse et stimule la production des globules rouges.

### 3) Synthèse sur les différentes fonctions des reins

Le tableau de synthèse suivant résume les différents rôles des reins.

Fonctions exocrines et endocrines des reins	
Fonctions exocrines	<p>Elimination des déchets toxiques de l'organisme comme l'urée, l'acide urique et la créatinine.</p> <p>Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique (eau, sodium, potassium, magnésium).</p> <p>Maintien de l'équilibre acido-basique.</p>
Fonctions endocrines	<p>Régulation de la tension artérielle avec la sécrétion de la rénine.</p> <p>Maintien de l'homéostasie phosphocalcique avec la synthèse du calcitriol.</p> <p>Synthèse de l'EPO stimulant la production des érythrocytes.</p>

Tableau II : Synthèse des différentes fonctions des reins.

## II. L'insuffisance rénale chronique

Maintenant que nous avons vu le rein, nous allons nous intéresser à ce qu'il se passe lorsque les reins ne peuvent plus assurer leurs fonctions.

### A) Généralités – définition [3]

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins entraînant à terme des signes biologiques et cliniques. L'IRC est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge et le sexe.

## B) Épidémiologie [4]

Selon le rapport du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) de 2015 en France, on comptait 82 295 patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dont 45 862 sont traités par dialyse et 36 433 ont obtenu une greffe d'un rein. On dénombrait 11 093 nouveaux patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale et 7 730 décès pour l'année 2015. 3 824 greffes rénales ont été réalisées, cependant 16 529 patients étaient encore sur liste d'attente fin 2015 et 1 032 patients étaient à nouveau sous dialyse suite à la perte du greffon.

## C) Diagnostic de l'insuffisance rénale [3]

Le diagnostic de l'IRC se base sur le DFG et sur la recherche de marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, albuminurie, leucocyturie ou hématurie. Comment évaluer le DFG ?

Le DFG est égal à la clairance rénale d'une substance si celle-ci n'est ni sécrétée ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est donc égal au débit excrété. La clairance rénale d'une substance correspond au volume sanguin totalement épuré de cette substance lors de son passage dans le rein. Elle s'exprime en millilitre par minute.

On peut évaluer le DFG avec un marqueur exogène comme l'inuline ou l'iohexol. En effet ces traceurs filtrés par les glomérules ne sont pas réabsorbés ni sécrétés par les tubules rénaux. Leur clairance est donc égale au DFG. Mais cette méthode est complexe. Elle est réalisée que si une mesure précise du DFG est nécessaire, par exemple lors de l'évaluation de la fonction rénale d'un donneur de rein vivant.

La mesure directe de la clairance de la créatinine ne permet pas d'estimer le DFG de façon fiable car d'une part la concentration de la créatinine peut varier d'un individu à l'autre suivant la masse musculaire et d'autre part avec l'âge, la sécrétion tubulaire de la créatinine augmente ce qui surestime la valeur du DFG.

Des équations ont donc été élaborées et permettent d'évaluer la clairance de la créatinine ou le DFG via la créatinémie et d'autres paramètres.

La formule de Cockcroft et Gault proposée en 1976 fournit une approximation de la clairance de la créatinine.

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \text{âge}}{[Cr]} \times \text{poids} \times k$$

Avec  $k = 1,23$  pour les hommes et  $1,04$  pour les femmes.

Cr = créatinémie en  $\mu\text{mol/L}$ .

Poids en kg.

Puis une équation a été proposée par Levey et al. à partir des données de l'étude MDRD (*modification of diet in renal disease*) qui portait sur des patients atteints d'IRC de divers degrés. Elle fournit directement une estimation du DFG.

$DFG = 175 \times \text{Créatinémie (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{âge (ans)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \text{ (si race noire)}$

Récemment, l'équation CKD-EPI a été proposée pour augmenter la précision de l'estimation du DFG.

#### D) Les différents stades [3]

La Société de néphrologie se base sur une classification en cinq stades pour définir la maladie rénale chronique (tableau III). Cette classification est réalisée en fonction du DFG et s'il y a ou non présence d'un ou de plusieurs marqueurs d'atteinte rénale comme une albuminurie, une protéinurie, une leucocyturie ou une hématurie.

Stades	DFG	Définition
1	Supérieur à 90 avec présence d'un marqueur d'atteinte rénale depuis au moins 3 mois.	Maladie rénale chronique avec DFG normal.
2	Entre 89 et 60.	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué.
3	Entre 59 et 30.	Insuffisance rénale chronique modérée.
4	Entre 29 et 15.	Insuffisance rénale chronique sévère.
5	Inférieur à 15.	Insuffisance rénale chronique terminale.

Tableau III : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique [3]

#### E) Les signes cliniques et biologiques [3]

On a vu dans la partie précédente que les reins avaient plusieurs fonctions : ils éliminent les déchets, participent à l'équilibre acido-basique et à l'équilibre hydro-électrolytique et ont des fonctions endocrines.

L'IRC résulte de la réduction progressive du nombre de néphrons. Lorsque la moitié des néphrons n'est plus fonctionnelle, des signes biologiques apparaissent puis ensuite les signes cliniques. Lorsque plus de 90% des néphrons ne sont plus fonctionnels, les reins ne peuvent plus remplir les fonctions cités précédemment. Un traitement de suppléance devient nécessaire.

Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans le tableau suivant :

Conséquences de l'IRC	Signes cliniques et biologiques
Déficit de l'excrétion des déchets azotés	Rétention des déchets azotés provenant du catabolisme des protéines : urée, créatinine, acide urique et métabolites portant le nom de toxines urémiques. Ces toxines vont créer un processus inflammatoire délétère sur le rein et le cœur.
Rupture de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique	Acidose  Hypertension artérielle liée à une surcharge hydrique et sodée.  Hyperkaliémie.
Altération des fonctions endocrines	Diminution de la production de l'EPO entraînant une anémie qui se traduit par une fatigue des patients.  Diminution de la production du calcitriol ce qui entraîne une hypocalcémie avec risque de fracture osseuse et une hyperparathyroïdie secondaire.  Activation excessive du système rénine-angiotensine avec augmentation de la production d'angiotensine II entraînant une hypertension et des effets délétères sur le rein et le cœur.

Tableau IV : Complications biologiques et cliniques de l'IRC

### F) Les causes d'insuffisance rénale chronique [3]

Différentes maladies touchent les reins et peuvent à terme conduire à une IRCT. D'après le rapport REIN de 2008, ces maladies sont les suivantes :

- Néphropathies hypertensives et vasculaires (26%).
- Néphropathies diabétiques (23%).
- Glomérulonéphrites chroniques (12%).
- Néphropathies interstitielles chroniques (7%).
- Néphropathies héréditaires (7%).
- Maladies systémiques et hématologiques (5%).
- Non déterminé (20%).

## **G) Le traitement : retarder l'évolution de l'insuffisance rénale chronique [3]**

Pour retarder l'évolution de l'insuffisance rénale chronique, un traitement conservateur est mis en place. Ce traitement vise trois objectifs :

- De ralentir la progression de l'IRC : la néphroprotection.
- De prévenir ou limiter l'atteinte cardiovasculaire : la cardioprotection.
- Corriger les complications métaboliques de l'urémie.

Ce traitement conservateur se base sur des mesures hygiéno-diététiques et sur un traitement médicamenteux tout en préservant la qualité de vie et l'état nutritionnel des patients.

### **1) Les règles hygiéno-diététiques du patient insuffisant rénal**

#### **1.1) Les apports hydriques [3, 5, 6]**

En règle générale, il n'y a aucune modification des apports hydriques chez le patient insuffisant rénal. Notre organisme a besoin de 1,5 à 2 litres d'eau par jour.

S'il y a des signes de déshydratation comme une perte de poids ou une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques il faudra augmenter les apports hydriques.

A l'inverse il faudra diminuer l'apport en eau en cas de signes de surcharge hydrique comme l'apparition d'œdèmes ou une prise de poids.

#### **1.2) Le sel [3, 5, 6]**

Une forte consommation de sel contribue à l'hypertension artérielle et à un risque accru de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Or l'hypertension artérielle entraîne des lésions rénales et favorise l'évolution de l'insuffisance rénale. Il conviendra donc chez le patient insuffisant rénal d'éviter les excès et de ne pas rajouter de sel dans les plats. L'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande pour un adulte de ne pas dépasser cinq grammes de sel par jour.

Cependant dans certaines néphropathies, comme la maladie polykystique ou les néphropathies interstitielles chroniques, l'excrétion sodée est très importante et peut nécessiter d'augmenter les apports pour compenser les pertes de sel.

À l'inverse la présence d'œdèmes, une hypertension artérielle sévère, un syndrome néphrotique ou une insuffisance cardiaque impose une restriction hydrique (apport d'eau n'excédant pas 500 ml par jour) et une restriction sodée.

#### **1.3) Le potassium [3, 5, 6]**

Tant que le DFG est au-dessus de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, il n'y a aucune modification des apports en potassium chez le patient insuffisant rénal. Lorsque le DFG est inférieur à 30, la kaliurèse diminue et on peut voir apparaître une hyperkaliémie. Il est alors nécessaire de diminuer les apports en potassium.

Il faut faire attention aux sels dits de régime car ils contiennent du chlorure de potassium et sont donc fortement déconseillés chez le patient insuffisant rénal.

#### 1.4) Les apports caloriques [3, 5, 6]

L'apport en calories doit être suffisant pour éviter que le patient insuffisant rénal ne perde du poids et soit en dénutrition. Il faut apporter au moins 30 kcal/kg/jour. L'apport calorique repose sur les glucides pour 55%, sur les lipides pour 33% et sur les protéines pour 12%.

Le traitement de la rétention azotée est purement nutritionnel. Plus l'apport protéique est élevé, plus l'organisme va générer de l'urée qui va s'accumuler dans l'organisme. Cependant si on diminue trop les apports en protéines, on a un risque de dénutrition. Chez le patient insuffisant rénal il faut modérer l'apport protéique. Cet apport varie en fonction du degré de l'insuffisance rénale (tableau V).

DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Apport en protéines (g/kg/j)
Supérieur à 60	1 à 1,2
Entre 60 et 30	1
Entre 15 et 30	0,8
Inférieur à 15	0,7

Tableau V : Apport protéique recommandé en fonction du degré de l'insuffisance rénale

Au début d'une insuffisance rénale, il suffit de réduire la consommation de viandes ou d'équivalents à 120 à 150g/j selon le poids du patient sans modifier le reste de l'alimentation. Cet apport devra diminuer au fur et à mesure de l'avancée de l'insuffisance rénale.

Pas de restriction pour les glucides pour le patient insuffisant rénal sauf en cas de diabète. On recommande une ration plus importante en glucides complexes d'absorption lente comme le pain, le riz ou encore les pâtes et une ration normale de glucides simples d'absorption rapide comme la confiture, le miel ou encore les pâtisseries.

Il n'y a pas non plus de recommandation particulière pour les apports en lipides sauf en cas d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycémie. Ils doivent comporter un tiers de lipides saturés que l'on trouve dans les aliments carnés et les produits laitiers, un tiers de lipides mono-insaturés contenus dans l'huile de colza ou d'olive et un tiers de lipides polyinsaturés apportés par les huiles de tournesol, de maïs, de noix ou certains poissons.

## **2) Le traitement symptomatique**

### **2.1) Hypertension artérielle et réduction de l'albuminurie [3, 7, 8]**

L'hypertension artérielle est l'une des complications majeures de l'IRC. Cette hypertension a des effets délétères à la fois sur le système cardiovasculaire et sur le rein, aggravant l'évolution de l'IRC. Le contrôle de la tension artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale.

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés en traitement de première intention en cas d'hypertension et/ou d'albuminurie car ils ont un effet néphroprotecteur. Il s'agit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). L'initiation du traitement se fait à faible dose en surveillant la tension, la fonction rénale et la kaliémie.

Si les objectifs ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie puis trithérapie. Le traitement associe, selon la sévérité de l'hypertension artérielle, un IEC ou un ARA II, un diurétique de l'anse, un bêtabloquant et/ou un inhibiteur calcique.

Parmi la classe des diurétiques, les thiazidiques sont inefficaces si le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et les diurétiques épargneurs de potassium sont contre-indiqués car ils exposent au risque d'hyperkaliémie.

### **2.2) Prévention de l'athérosclérose [3, 7, 8]**

L'athérosclérose est une des complications majeures de l'insuffisance rénale chronique. En effet un patient insuffisant rénal chronique a trois fois plus de risque de développer un infarctus du myocarde que la population générale.

En cas de dyslipidémie, un traitement à base de statines est justifié en plus des règles hygiéno-diététiques. Par ailleurs l'arrêt du tabac est également recommandé. Dans ce cas les substituts nicotiques peuvent constituer une aide au sevrage tabagique.

### **2.3) Traitement de l'anémie [3, 7, 8]**

L'anémie est aussi une complication majeure de l'IRC liée à la diminution de la synthèse de l'érythropoïétine par les reins. Cette anémie entraîne de nombreux symptômes affectant la qualité de vie des patients, sensation de fatigue physique et intellectuelle, pâleur et essoufflement à l'effort.

Le traitement de l'anémie est possible grâce à la mise au point de l'érythropoïétine recombinante puis d'autres agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE).

Le traitement par ASE est indiqué dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à 11g/dL.

Avant de commencer un traitement par ASE, un bilan martial devra être effectué. S'il y a une carence en fer, celle-ci devra être corrigée via un traitement médicamenteux et poursuivi

pendant toute la durée du traitement par ASE. Par ailleurs une supplémentation en folates et en vitamine B12 est également recommandée si une carence est avérée.

#### **2.4) Traitement de l'acidose [3, 8]**

On retrouve chez le patient insuffisant rénal chronique une acidose métabolique. Cette acidose entraîne une déminéralisation osseuse et contribue à la progression de la maladie.

Ici le traitement de l'acidose est préventif et consiste en un apport de bicarbonates de sodium afin de maintenir la concentration des bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/L. Cet apport se fait généralement sous forme de gélules.

#### **2.5) Médicament de l'hyperkaliémie [3, 8]**

Si la kaliémie reste élevée malgré les règles hygiéno-diététiques, un traitement doit être instauré. On peut citer le Kayexalate®, une résine échangeuse d'ions qui échange des ions sodium contre des ions potassium. Ces derniers vont ensuite être éliminés par les selles.

#### **2.6) Troubles phosphocalciques [3, 8]**

L'insuffisance rénale entraîne une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Un traitement à base de carbonate de calcium permet à la fois de corriger l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. En effet le calcium complexe le phosphore en phosphate de calcium qui est éliminé dans les selles.

Par ailleurs une supplémentation en vitamine D est recommandée afin d'augmenter l'absorption du calcium.

Cependant dans les stades avancés de la maladie rénale l'hyperphosphorémie peut persister. Il est indiqué de réduire les apports en produits laitiers car s'ils sont riches en calcium ils sont également riches en phosphore tout en augmentant l'apport pharmacologique de calcium. Un complexant non calcique du phosphore, le Renagel®, peut être instauré.

### **H) Lorsque les reins ne fonctionnent plus... [3, 4]**

Les reins assurent des fonctions vitales. Lorsque le patient a atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale, un traitement de suppléance doit être instauré pour suppléer la fonction rénale.

Il existe deux traitements de suppléance : la dialyse et la transplantation rénale. La dialyse constitue le traitement de première intention. Malgré la hausse en 2015 de l'activité de greffe, seulement 12% des patients ont pu bénéficier d'une greffe sans avoir eu recours à la dialyse au préalable (greffe préemptive).

### III. Les traitements de suppléance

Dans cette partie nous allons aborder les deux traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale : la dialyse et la transplantation rénale.

#### A) La dialyse

Nous allons ici définir la dialyse et présenter les deux types de dialyse.

##### 1) Qu'est-ce que la dialyse? [3]

La dialyse consiste à réaliser un échange entre le sang et une solution de liquide de dialyse : le dialysat. Cet échange permet d'éliminer du sang les toxines et de maintenir l'équilibre de l'eau et la composition du sang. Cet échange se fait grâce et à travers une membrane semi-perméable.

Il existe deux techniques de dialyse : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Le choix de la technique, en l'absence de contre-indication à l'une ou l'autre des méthodes, est fait par le patient guidé par l'équipe soignante. Il est possible pour le patient de changer de méthode.

##### 2) L'hémodialyse [3, 9]

L'hémodialyse nécessite une machine qui fabrique le dialysat, le générateur d'hémodialyse. Le sang du patient va circuler vers la machine puis passer dans un filtre, le dialyseur, qui contient la membrane semi-perméable où vont avoir lieu les échanges entre le sang et le dialysat. Le sang est ensuite restitué au patient (figure 4)

Cette méthode nécessite la mise en place d'une circulation sanguine extracorporelle. Une fistule artério-veineuse est réalisée quelques semaines avant la dialyse afin de connecter le réseau sanguin du patient au dialyseur. Celle-ci consiste à faire communiquer une artère et une veine de façon à permettre à la veine de se développer et de supporter des ponctions répétées.

On utilise un cathéter jugulaire ou fémoral s'il est impossible de créer une fistule artério-veineuse ou s'il faut réaliser une dialyse en urgence.

La plupart des patients sont dialysés trois à quatre heures trois fois par semaine.



Figure 4 : Principe de l'hémodialyse (figure extraite de la source [13]).

### 3) La dialyse péritonéale [3, 9, 10]

La dialyse péritonéale utilise le péritoine comme membrane permettant les échanges entre le sang et le dialysat. Cette membrane qui entoure l'intestin et tapisse la cavité abdominale peut se dilater et se remplir. Un cathéter étanche, posé de façon permanente, permet le transfert du dialysat contenu dans une poche dans la cavité péritonéale. La grande surface du péritoine et sa vascularisation en font une zone d'échange importante. Le dialysat reste dans la cavité péritonéale pendant quelques heures puis le dialysat sera vidé vers une deuxième poche, une poche de drainage. Les poches devront ensuite être changées manuellement soit par le patient, soit par une infirmière (figure 5).

La prescription habituelle chez l'adulte comporte quatre échanges quotidiens et un temps de diffusion de quatre à huit heures au cours de la journée et de huit à quatorze heures au cours de la nuit.

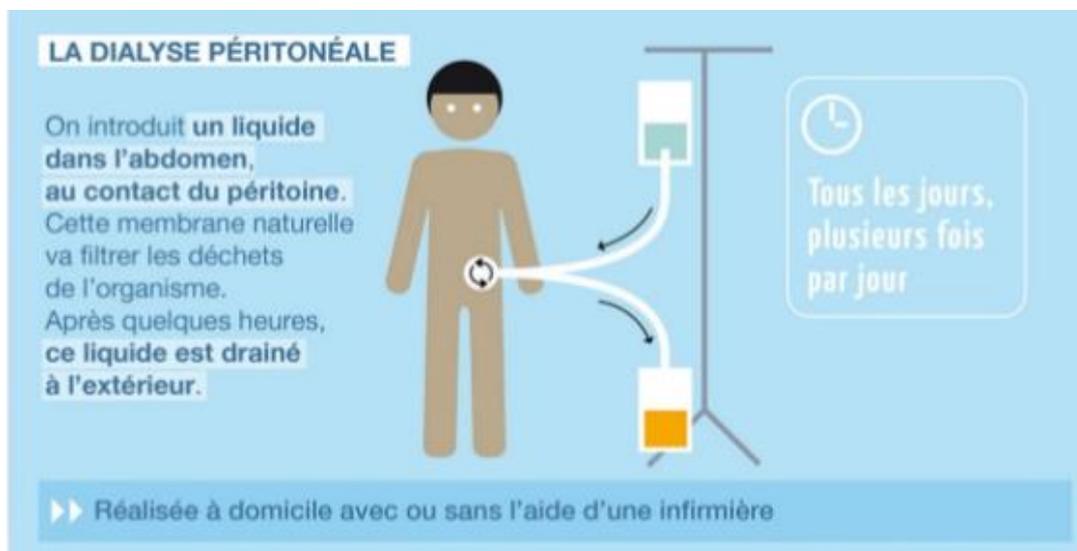


Figure 5 : Principe de la dialyse péritonéale (figure extraite de la source [13])

La dialyse péritonéale automatisée est une technique en pleine essor et repose sur l'emploi d'une machine, le cycleur, qui effectue les opérations de remplissage et vidange du dialysat. Cela permet d'effectuer la dialyse pendant la nuit. Le patient est donc libre de ses mouvements pendant la journée. Le patient n'a que deux manipulations : raccorder le cathéter à la machine le soir et le débrancher le matin suivant.

### 4) Avantages et inconvénients [3, 9, 10]

En termes de qualité de vie et d'efficacité clinique, de nombreuses études ont montré que ces deux techniques sont comparables. Cependant chacune de ces techniques présente des avantages et des inconvénients.

Le tableau suivant liste les avantages et les inconvénients pour l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Hémodialyse	Trois séances par semaine. Séances encadrées par du personnel médical.	Horaires difficiles à combiner avec la vie professionnelle et personnelle. Restrictions liquidiennes. Risque de thrombose. Complications infectieuses.
Dialyse péritonéale	Se fait à domicile. Choix des horaires possibles. Coût moins élevé que l'hémodialyse.	Technique limitée dans le temps. Doit être réalisée tous les jours. Présence d'un cathéter dans l'abdomen. Stockage du matériel à domicile. Perte importante en protéines. Complications infectieuses.

Tableau VI : Avantages et inconvénients des méthodes de dialyse

## B) La transplantation rénale

Dans cette partie nous allons présenter les avantages de la transplantation rénale par rapport à la dialyse et décrire succinctement le parcours pré greffe.

### 1) Les avantages de la transplantation rénale par rapport à la dialyse [3, 4, 11, 12, 13]

La transplantation rénale présente des avantages par rapport à la dialyse. En effet la qualité de vie offerte par la transplantation rénale est supérieure à celle que procure la dialyse du fait de la restitution d'une pleine liberté de mouvements et de déplacements.

La transplantation rénale apporte aussi de meilleurs résultats en termes d'espérance de vie. L'espérance de vie moyenne d'un patient transplanté rénale est de 12,4 ans contre 5,4 ans pour les patients dialysés. Le rapport REIN 2015 montre que l'espérance de vie d'un patient entre 30 et 34 ans transplanté est de 30 ans contre 16 ans pour un patient dialysé du même âge.

Par ailleurs une enquête menée par l'association Renaloo montre que la transplantation est associée de très loin à une meilleure insertion sociale et professionnelle.

- 17,4 % des patients dialysés qui n'ont pas eu accès à la transplantation ont un travail.
- 51% des patients qui ont bénéficié d'une transplantation après une période de dialyse ont un travail.
- 58% des patients qui ont pu être transplantés sans passer par la dialyse ont un travail.

La transplantation rénale est également moins onéreuse que la dialyse. En 2007 le coût annuel par patient pour l'hémodialyse était de 88 608 € pour l'hémodialyse, de 64 450 € pour la

dialyse péritonéale alors qu'il était de 86 471 € pour un patient transplanté la première année puis de 20 147 € les années suivantes.

## **2) Le parcours pré greffe – donneur décédé [13]**

Pour qu'un patient puisse bénéficier d'une transplantation rénale, il doit être inscrit sur la liste d'attente nationale. Ce processus peut être débuté avant la dialyse lorsque le DFG est inférieur à 20ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### **2.1) Le bilan pré greffe [3, 13]**

Tout d'abord l'équipe médicale informe le patient sur les bénéfices, les risques et les contre-indications des différents traitements de suppléance. Elle évalue également les motivations du patient et son observance thérapeutique actuelle.

Avant de réaliser le bilan pré greffe, le néphrologue référent vérifie dans le dossier médical du patient que celui-ci ne présente pas de contre-indication à une possible transplantation.

Ensuite le bilan pré greffe est réalisé. L'objectif de ce bilan est de s'assurer que la greffe est techniquement possible et que les chances de survie du patient et sa qualité de vie ne sont pas compromises par la transplantation comparativement aux autres traitements de suppléance.

Il comprend les examens suivants :

- La détermination du groupe sanguin érythrocytaire ABO et des groupes tissulaires d'histocompatibilités (groupes HLA).
- Un bilan pour évaluer l'état urologique du patient, notamment l'état des voies excrétrices urinaires et l'existence ou non d'une diurèse résiduelle éventuelle.
- Un bilan cardiologique avec notamment la recherche de l'existence d'un éventuel athérome.
- Un bilan infectieux et stomatologique.
- La recherche d'antécédents cancéreux. Chez les patients ayant un antécédent cancéreux un délai de deux à cinq ans sans récurrence est recommandé avant d'envisager une transplantation.
- La recherche d'antécédents psychiatriques pour évaluer si le patient sera observant avec le traitement anti-rejet mis en place après la greffe.
- La recherche d'antécédents gynécologiques et chirurgicaux.
- Les allergies connues à des médicaments.

### **2.2) L'inscription sur la liste d'attente [3, 13]**

Après la réalisation du bilan pré greffe, l'équipe médicale informe le patient s'il peut ou non être inscrit sur la liste d'attente. Cette inscription doit ensuite être confirmée par courrier par l'Agence de la Biomédecine. Une fois inscrit le patient doit être joignable à tout moment où qu'il soit par le centre de transplantation auquel il est rattaché.

Tous les trois mois doit avoir lieu une recherche d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes du système HLA. Ces anticorps se développent après une ou plusieurs grossesse(s), une ou plusieurs transfusion(s) sanguine(s), après une transplantation rénale ou spontanément.

### **2.3) Un donneur décède [3]**

Les prélèvements d'organes sont actuellement régis par les lois de bioéthiques : « le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement ». En France nous sommes tous donneurs d'organes, sauf si la personne est inscrite au registre national des refus, a rédigé et signé un document indiquant le refus de donner des organes ou a communiqué oralement son opposition à des proches.

Lorsque qu'un donneur est en état de mort encéphalique et qu'il n'a pas manifesté son refus de son vivant, les organes dont le rein peuvent être prélevés après la réalisation des sérologies. En effet le prélèvement est contre-indiqué si le donneur a une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B ou pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le rein prélevé sera immédiatement perfusé. Les groupes sanguins et tissulaires du donneur sont également déterminés et les résultats transmis à l'Agence de la Biomédecine.

Il est également possible de prélever un organe chez un donneur qui décède suite à un arrêt cardiaque uniquement si celui-ci a lieu à l'hôpital ou sur la voie publique.

Via un système de score qui fait intervenir différents critères (le degré de compatibilité HLA, le temps d'attente sur la liste, la distance entre les lieux de prélèvement et de greffe...) un receveur est sélectionné. Ce système de répartition nationale intervient après application des priorités éventuelles (mineur, impossibilité de mise sous dialyse...)

Le néphrologue vérifie que le patient ne présente pas de contre-indication et doit attendre les résultats du cross-match avant de procéder à la transplantation. Si le cross-match est positif, la transplantation n'est pas réalisable et il faudra choisir un autre receveur.

### **3) La greffe à partir d'un donneur vivant [14, 15]**

La transplantation rénale peut aussi être réalisée à partir d'un donneur vivant car on peut vivre avec un seul rein. Selon l'Agence de la Biomédecine, en 2015, 547 transplantations à partir de donneurs vivants ont été réalisées soit 16% des transplantations. Selon la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 le donneur peut-être « le père ou la mère et, par dérogation, un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père et de la mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur, ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans ».

### **4) Le risque : le rejet du greffon [3, 16, 17]**

Après la réalisation de la transplantation, un traitement immunosuppresseur doit être mis en place pour éviter un rejet. En effet, le greffon étant un organe étranger, le système immunitaire va réagir contre celui.

Le mécanisme du rejet peut être décrit en plusieurs phases :

- Une phase dite de reconnaissance. Les lymphocytes T naïfs du receveur reconnaissent des antigènes du greffon portés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de la cellule présentatrice d'antigènes.
- Suite à cette reconnaissance, les lymphocytes T naïfs du receveur s'activent, prolifèrent et migrent vers le greffon. D'autres cellules, les lymphocytes B, peuvent également être activées et produisent des anticorps.
- Puis vient la phase de rejet proprement dite.

On distingue trois types de rejets : le rejet hyperaigu, le rejet aigu et le rejet chronique.

#### **4.1) Le rejet hyperaigu [3, 16, 17]**

Le rejet hyperaigu survient très tôt après la transplantation, parfois quelques minutes suivant le déclampage artériel. Il est dû à la présence d'anticorps circulants préformés contre les groupes HLA du rein transplanté. Il est généralement diagnostiqué par l'absence de reprise de fonction du greffon et/ou par l'aspect du rein si le rejet survient dès le déclampage artériel. En effet le rein devient mou et prend une couleur aubergine. Cette complication grave mais exceptionnelle grâce à la pratique systématique du cross-match avant la transplantation nécessite une détransplantation immédiate.

#### **4.2) Le rejet aigu [3, 16, 17]**

Le rejet aigu survient généralement dans les trois mois suivant la transplantation. Le diagnostic doit être précoce afin d'instaurer au plus vite un traitement. Dans la plupart des cas les lésions de rejets régressent et le greffon reprend une fonction normale.

Le diagnostic repose toujours sur une biopsie rénale effectuée sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille.

Le rejet aigu peut être cellulaire lié aux lymphocytes T ou humorale lié à des anticorps sécrétés par les lymphocytes B.

Les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 15% des transplantations chez les patients non immunisés.

#### **4.3) Le rejet chronique [3, 16, 18]**

Comme son nom peut l'indiquer, le rejet chronique survient sur le long terme. Le rejet chronique est la principale cause de perte du greffon. Il peut aussi bien être d'origine immunologique (réponses cellulaires et humorales) ou non immunologique (néphrotoxicité des immunosuppresseurs, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, pyélonéphrite, lésions du rein avant la transplantation, infection par le virus BK...).

Selon l'Agence de la Biomédecine, la survie du greffon rénal à 10 ans est de 62,3% pour les patients ayant subi une transplantation rénale entre 1993 et 2015. Le tableau suivant montre la survie globale du greffon rénal entre 1993 et 2015 et selon le type de donneur.

Type de donneur	Survie du greffon à 1 an	Survie du greffon à 5 ans	Survie du greffon à 10 ans	Survie du greffon à 15 ans
Pourcentage de survie global	91,4%	79,4%	62,3%	46,5%
Donneur décédé	90,9%	78,6%	61,3%	45,5%
Donneur vivant	96,6%	89,6%	76,5%	62,8%

Tableau VII : Survie du greffon [18]

#### **IV. Les médicaments immunosuppresseurs [3]**

Nous avons vu précédemment qu'un traitement immunosuppresseur doit être instauré afin d'éviter le rejet du greffon et ce pendant toute la durée de vie du celui-ci.

Il comportait autrefois l'association d'azathioprine (Imurel®) et de fortes doses de corticostéroïdes. La découverte de la ciclosporine a modifié le schéma thérapeutique en permettant de réduire les doses de corticostéroïdes.

Actuellement le schéma thérapeutique classique associe un inhibiteur de la calcineurine, des corticostéroïdes et un anti-métabolite. On associe souvent au début un traitement court dit d'induction, soit par des globulines anti-lymphocytaires (Thymoglobuline®) si le risque immunologique est élevé soit par des anticorps monoclonaux (Simulect®) si le risque immunologique est faible.

Nous allons dans les parties suivantes aborder les différents traitements de la phase d'induction puis de la phase d'entretien. Ensuite nous aborderons les effets secondaires des traitements. Puis nous détaillerons les interactions médicamenteuses.

##### **A) Les traitements de la phase d'induction**

###### **1) La Thymoglobuline® [19]**

Ce médicament est indiqué en prévention et en traitement du rejet de greffe. Il est également indiqué en hématologie dans le traitement de l'aplasie médullaire. Il contient des immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humain. Il est utilisé pendant deux à neuf jours après la transplantation.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif des lymphocytes T. En effet, cette immunoglobuline reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe. Les

lymphocytes T sont alors éliminés par une lyse dépendante du complément et par un mécanisme d'opsonisation impliquant des cellules monocyto-phagocytaires.

Les patients traités présentent dès le premier jour une lymphopénie profonde. Celle-ci peut durer plus d'un an après le traitement.

## **2) Le Simulect® (basiliximab) [20]**

Ce médicament est indiqué en prévention du rejet aigu après une transplantation rénale. Il contient des anticorps monoclonaux recombinant chimérique murin/humain. Il est administré en deux doses : la première dose doit être administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation et la deuxième dose doit être administrée 4 jours après la transplantation.

Ces anticorps sont dirigés contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2), situé sur la membrane des lymphocytes T. En se liant à ce récepteur, ces anticorps bloquent la fixation de l'IL-2 sur son récepteur. La prolifération des lymphocytes T est bloquée.

Ce médicament n'entraîne pas de myélosuppression.

## **B) Les traitements de la phase d'entretien**

### **1) Les inhibiteurs de la calcineurine [21]**

La calcineurine est une protéine intracytosolique nécessaire à l'activation du facteur de transcription du gène de l'interleukine 2 (IL-2) : NFAT. L'interleukine 2 stimule la prolifération des lymphocytes T.

#### **1.1) La ciclosporine (Néoral®) [3, 21, 22]**

La ciclosporine a longtemps été l'immunosuppresseur de référence. Elle est indiquée en prévention et en traitement du rejet de greffe. Elle a également d'autres indications en cas d'uvéïte endogène, de syndrome néphrotique, de psoriasis, de dermatite atopique ou encore dans les formes sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Le Néoral® se présente sous deux formes, en capsules molles ou en solution buvable.

La ciclosporine se lie sur un récepteur intracytosolique spécifique, la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline inhibe une autre protéine intracytosolique, la calcineurine. Cela entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT du gène de l'Interleukine 2 qui est un facteur de croissance des lymphocytes T. Les lymphocytes T sont bloqués en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire.

La ciclosporine doit être administrée en deux prises séparées de douze heures (*par exemple à 8 heures et à 20 heures*). Un repas riche en graisse diminue l'absorption de la ciclosporine. Ce médicament doit être pris à jeun, c'est-à-dire une heure avant un repas ou deux heures après.

Si le patient ne respecte pas cette consigne alors il est important de lui dire de toujours prendre son médicament de la même façon.

La dose initiale de ciclosporine doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour et doit être administrée dans les 12h précédant la greffe. Puis il y aura une décroissance progressive des doses jusqu'à atteindre la dose d'entretien qui se situe entre 2 et 6 mg/kg/jour. La posologie peut être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Une fois absorbée, une grande partie de la ciclosporine est liée aux protéines plasmatiques (90%). La ciclosporine est fortement métabolisée par le foie via le cytochrome P450-3A4. L'élimination est essentiellement biliaire.

La ciclosporine peut induire des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires au sein du rein transplanté. Un suivi régulier de la créatinine doit être effectué. Une surveillance hépatique est également nécessaire car la ciclosporine présente une toxicité hépatique. Un suivi régulier de la tension artérielle doit être effectué. Enfin une surveillance des concentrations sanguines doit être réalisée car le Néoral® est un médicament à marge thérapeutique étroite.

### **1.2) Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Envarsus®) [3, 16, 21, 23, 24, 25, 26]**

Le tacrolimus est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques mais également en traitement du rejet résistant à d'autres immunosuppresseurs.

Quatre spécialités ont comme principe actif le tacrolimus. Le Prograf® qui existe sous forme de gélules et en solution pour perfusion. L'Advagraf® qui existe en gélules à libération prolongée. Le Modigraf® qui se présente en sachet-dose. L'Envarsus® qui existe en comprimés à libération prolongée.

Le mécanisme d'action du tacrolimus est similaire à celui de la ciclosporine. Le tacrolimus se lie à un récepteur intracytosolique spécifique : le FKBP12. Le complexe formé se lie à la calcineurine et l'inhibe. Cela entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT du gène de l'Interleukine 2 (IL-2) qui est un facteur de croissance des lymphocytes T. Les lymphocytes T sont bloqués en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire.

Le tacrolimus doit être pris à jeun car son absorption est diminuée en présence d'aliments. Si le patient ne respecte pas cette consigne alors il est important de lui dire de toujours prendre son médicament de la même façon.

Le Prograf® et le Modigraf® doivent être administrés en deux prises séparées de douze heures (*par exemple à 8 heures et à 20 heures*).

L'Advagraf® et l'Envarsus® contiennent du tacrolimus à libération prolongée. Ils sont administrés une fois par jour. Cela peut permettre d'améliorer l'observance car le patient n'a qu'une seule prise par jour.

Pour le Prograf®, l'Advagraf® et le Modigraf®, la dose initiale de tacrolimus chez l'adulte doit être comprise entre 0,20 et 0,30 mg/kg/jour chez l'adulte. Pour l'Envarsus®, la dose initiale

est de 0,17 mg/kg/jour. Si le patient ne peut pas prendre le médicament par voie orale, le tacrolimus doit être administré par voie intraveineuse (avec Prograf® en solution par perfusion) à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Chez l'enfant, on peut utiliser le Prograf® et le Modigraf®. La dose initiale de tacrolimus chez l'enfant est de 0,30 mg/kg/jour. Le Prograf® en solution par perfusion peut également être utilisé chez l'enfant à la dose de 0,075-0,100 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Le traitement doit débiter dans les 24 heures après la transplantation. La posologie pourra être réduite pendant la période post-transplantation. La posologie peut être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Une fois absorbé, une grande partie du tacrolimus est lié aux protéines plasmatiques (98%). Le tacrolimus est fortement métabolisé par le foie via le cytochrome P450-3A4. L'élimination est essentiellement biliaire.

Tout comme la ciclosporine, le tacrolimus est néphrotoxique. Une surveillance de la fonction rénale est nécessaire. Comme les médicaments contenant du tacrolimus sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, une surveillance des concentrations sanguines doit être réalisée.

« En pratique clinique, les concentrations résiduelles sur sang total sont généralement comprises entre 10 et 20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5 et 15 ng/ml chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques ».

La toxicité du tacrolimus impose de surveiller les fonctions hépatiques, cardiaques et hématologiques. Un bilan neurologique et visuel doit être réalisé régulièrement car le tacrolimus peut entraîner des troubles de la vision. De même la glycémie doit être surveillée en raison du risque de diabète sucré. Enfin la pression artérielle et la kaliémie doivent être surveillées.

## **2) Les glucocorticostéroïdes [3, 16, 27, 28, 29]**

Les glucocorticoïdes sont indiqués dans un grand nombre de pathologies. En effet ils ont des propriétés anti-inflammatoires et à fortes doses des propriétés immunosuppressives. Ils sont donc également indiqués en prévention et en traitement du rejet de greffe.

Cependant ils sont de moins en moins utilisés car ils induisent de nombreux effets secondaires mal supportés par le patient. Les glucocorticoïdes les plus couramment utilisés sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®).

Les glucocorticoïdes se lient avec un récepteur intracytosolique spécifique. Ce récepteur est lié à un complexe protéique. Lorsque le glucocorticoïde se lie au récepteur, le complexe protéique est dissocié et l'ensemble glucocorticoïde-récepteur migre dans le noyau.

Cet ensemble se fixe sur l'ADN sur une séquence appelé GRE (Glucocorticoid Response Element) et induit la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires. On peut citer la lipocortine-1, l'interleukine 10 ou la protéine IκB. Il peut également se fixer sur

une autre séquence nGRE et supprimer la transcription de gènes codant pour des protéines pro inflammatoires.

Par ailleurs l'ensemble glucocorticoïde-récepteur peut également interagir avec d'autres facteurs de transcription comme AP1 ou encore NF-kB en les inhibant. Cela diminue l'expression des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires.

Il en résulte une diminution de la prolifération des lymphocytes.

Il est difficile de donner des posologies car les schémas thérapeutiques sont variables d'un centre à l'autre. Les premiers jours les glucocorticoïdes sont prescrits à fortes doses puis les posologies sont progressivement diminuées voire arrêtées.

L'absorption des glucocorticoïdes est rapide. Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée par l'albumine et la transcortine. La métabolisation est hépatique via le cytochrome P450-3A4 et l'élimination est urinaire.

En cas de traitement chronique, un bilan régulier doit être effectué : surveillance du poids, recherche d'œdèmes, prise de la tension artérielle, surveillance de la glycémie et de la kaliémie, bilan ophtalmique tous les 6 à 12 mois pour le dépistage de la cataracte et du glaucome cortico-induit et ostéodensitométrie tous les ans afin de dépister une ostéoporose cortico-induite.

### **3) Les inhibiteurs de la synthèse des purines [21, 30, 31, 32]**

Dans l'ADN, l'adénine et la guanine sont des purines. En inhibant la synthèse des bases puriques on bloque le cycle cellulaire. Les trois médicaments de cette famille actuellement disponibles sont l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique.

#### **3.1) L'azathioprine (Imurel®) [3, 16, 21, 30]**

L'azathioprine est indiqué en prévention du rejet du greffon en association avec d'autres immunosuppresseurs. Ce principe actif est également utilisé dans le traitement de certaines maladies dysimmunitaires si les glucocorticoïdes ne sont pas suffisants. On peut citer le lupus érythémateux systémique ou encore la polyarthrite rhumatoïde sévère. L'Imurel® existe sous forme de comprimés pelliculés et en poudre pour solution injectable.

L'azathioprine est un promédicament. Après absorption, ce principe actif est métabolisé en 6-mercaptopurine (6-MP) dans le foie par la glutathion S-transférase. Le 6-MP est ensuite métabolisé selon trois voies enzymatiques :

- La voie de la xanthine oxydase, entraînant la formation d'acide thiourique, métabolite inactif.
- La voie de la S-thiopurine méthyltransférase, entraînant la méthylation de la 6-MP.
- La voie de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase conduisant à la formation des métabolites 6-TGN (thioguanine nucléotide), principaux métabolites porteurs de l'activité pharmacologique de l'azathioprine.

Les 6-TGN inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase. La synthèse des purines est donc inhibée. De plus, les 6-TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques, provoquant des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire. Il en résulte une diminution de la prolifération des lymphocytes.

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/jour) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Le médicament est à prendre au cours du repas pour améliorer la tolérance digestive mais il faut faire attention aux produits laitiers qui diminuent l'absorption du principe actif. Il est possible de le prendre à distance des repas. La posologie peut être réduite en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Après absorption, l'azathioprine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (30%). Ce principe actif est rapidement métabolisé dans le foie en 6-MP. Ce dernier étant lui aussi métabolisé. L'élimination du médicament et de ses métabolites est urinaire.

Chez tous les patients, l'hémogramme doit être contrôlé avant la mise en place du traitement et toutes les semaines au cours des huit premières semaines de traitement. Cette surveillance devra être poursuivie au cours du traitement tous les trois mois.

En raison du potentiel hépatotoxique de l'Imurel®, un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement et une surveillance mensuelle de la fonction hépatique doit être réalisée au cours des trois premiers mois de traitement, puis tous les trois mois.

### **3.2) Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate de sodium (Myfortic®) [3, 16, 21, 31, 32]**

Ils sont indiqués en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Par ailleurs le Cellcept® peut également être utilisé en cas de greffe cardiaque ou hépatique.

Le Cellcept® existe en gélules, en comprimés pelliculés, en poudre pour suspension buvable et en poudre pour solution à diluer pour perfusion. Le Myfortic® existe en comprimés gastro-résistants.

Le Cellcept® est une prodrogue, le mycophénolate mofétil est métabolisé en acide mycophénolique (MPA). Ce métabolite actif est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, laquelle est impliquée dans la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Cela bloque la prolifération des lymphocytes. Le Myfortic® contient du MPA sous forme sodique.

Ces deux médicaments peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients peuvent alors choisir l'une ou l'autre option, mais une fois ce choix effectué les patients doivent s'y conformer.

Pour le Cellcept® la posologie est de 1 gramme, deux fois par jour (*par exemple à 8 heures et à 20 heures*). Pour les enfants de plus de 2 ans, la posologie recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour jusqu'à un maximum de 2 g par jour.

Pour le Myfortic® la posologie est de 720 milligrammes, deux fois par jour (*par exemple à 8 heures et à 20 heures*). Ce médicament est réservé à l'adulte.

L'absorption de ces deux principes actifs est importante. Le mycophénolate mofétil est ensuite rapidement métabolisé en MPA. Celui-ci est fortement lié aux protéines plasmatiques (97%). Le MPA est transformé en métabolite inactif par la glucuronyl transférase pour donner le glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG). Ce dernier est éliminé par voie urinaire.

En raison de la toxicité hématologique de ces deux médicaments, un suivi hématologique est nécessaire. Une numération de la formule sanguine (NFS) doit être réalisée chaque semaine pendant le premier mois, deux fois par mois au deuxième et au troisième mois de traitement, puis une fois par mois pendant le reste de la première année.

#### **4) Les inhibiteurs de m-TOR [21, 33, 34]**

La protéine cytosolique mammalian-Target Of Rapamycin (m-TOR) est une protéine kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. Son inhibition bloque le cycle cellulaire.

##### **4.1) L'évérolimus (Certican®) [3, 16, 21, 33]**

L'évérolimus est indiqué en prévention du rejet chez les patients adultes ayant subi une greffe rénale, cardiaque ou hépatique et présentant un risque immunologique faible à modéré. En transplantation rénale, il est généralement associé avec la ciclosporine et les corticoïdes. Cependant Certican® ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine. Il existe en comprimés et en comprimés dispersibles.

L'évérolimus se fixe sur le même récepteur intracytosolique que le tacrolimus, le FKBP-12. Le complexe évérolimus-FKBP-12 inhibe la protéine m-TOR. Cette protéine est indispensable à la progression du cycle cellulaire, étant impliquée dans plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. La prolifération des lymphocytes T est inhibée.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) précise que l'absorption de l'évérolimus est grandement impactée par la prise d'aliments. Comme le Cellcept® et le Myfortic®, ce médicament peut donc être pris en dehors ou pendant les repas mais toujours de la même façon. La posologie initiale recommandée pour les patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour. Elle est de 1 mg deux fois par jour pour un patient ayant subi une transplantation hépatique. La posologie peut être réduite en cas d'insuffisance hépatique.

Après absorption, l'évérolimus est majoritairement lié aux protéines plasmatiques (74%). Ce principe actif est un substrat du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine-P. Après administration d'une dose unique d'évérolimus radiomarqué chez des patients transplantés recevant de la ciclosporine, la majorité de la radioactivité (80%) a été retrouvée dans les fèces et seule une quantité minimale (5 %) a été excrétée dans les urines.

#### **4.2) Le sirolimus (Rapamune®) [3, 16, 21, 34]**

Le sirolimus est indiqué en prévention du rejet chez les patients adultes ayant subi une greffe rénale et présentant un risque immunologique faible à modéré. Il est généralement associé avec la ciclosporine et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Passé ce délai, la ciclosporine doit être arrêtée car l'association entre cette dernière et le Rapamune® ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation. Un autre protocole doit être envisagé si l'arrêt de la ciclosporine est impossible. Rapamune® existe en comprimés enrobés et en solution buvable.

Le mécanisme d'action est similaire à celui de l'évérolimus. Le sirolimus se fixe sur le FKBP-12. Le complexe formé inhibe la protéine m-TOR, bloquant ainsi la prolifération des lymphocytes.

L'absorption du principe actif est impactée par la prise d'aliments. Tout comme Certican®, Rapamune® peut être pris en dehors ou pendant les repas mais il doit être pris toujours de la même façon. Le Résumé des Caractéristiques du Produit précise également que le médicament doit être pris à la même heure par rapport à la prise de ciclosporine, soit 4 heures après la dose de ciclosporine.

Ce médicament est à prendre une seule fois par jour. La posologie doit être adaptée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12ng/ml.

Après absorption, le sirolimus est majoritairement lié aux protéines plasmatiques. Cette molécule est un substrat du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine-P. Après l'administration d'une dose unique de sirolimus marqué chez des volontaires sains, la majorité de la radioactivité (91,1%) a été retrouvée dans les fèces et seule une faible quantité (2,2%) dans les urines.

Les inhibiteurs de m-TOR (évérolimus et sirolimus) sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Par conséquent comme pour les inhibiteurs de la calcineurine, une surveillance des concentrations sanguines de ces deux principes actifs est nécessaire. Elle doit être effectuée régulièrement pour détecter un éventuel sous-dosage qui rendrait le médicament moins efficace ou un surdosage avec un risque de toxicité.

Un bilan lipidique doit être réalisé régulièrement en raison du risque d'hyperlipidémie. La glycémie doit être surveillée en raison du risque de diabète.

Par ailleurs, les inhibiteurs de m-TOR ne sont pas prescrits d'emblée après la greffe car ils peuvent causer un retard de cicatrisation. Ils sont donc utilisés ultérieurement et peuvent remplacer les inhibiteurs de la calcineurine car ne présentant pas de néphrotoxicité.

Un tableau de synthèse sera présenté ultérieurement (tableau XXI) et récapitulera pour chaque molécule, le mécanisme d'action, les spécialités, la posologie, les effets secondaires principaux et s'il y a nécessité de réaliser une surveillance des concentrations sanguines.



- Les infections virales [3, 35]

La plus sévère des infections virales après une transplantation rénale est l'infection à cytomégalovirus (CMV). Les symptômes sont une fièvre importante, une leucopénie, une thrombopénie, une cytolysé hépatique et quelquefois une pneumopathie. Ce virus est transmis par la salive, les urines, les sécrétions génitales, les cellules mononuclées du sang et les tissus greffés. Les receveurs CMV négatif recevant un greffon d'un donneur CMV positif sont les plus à risque d'être infectés. Il existe cependant un traitement préventif. La valganciclovir (Rovalcyte®) est prescrit en systématique pendant trois mois si le receveur est CMV positif ou six mois si le donneur est CMV positif et le receveur CMV négatif. La posologie est de 900 mg/jour en 2 prises.

Une autre infection virale redoutée est l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), en particulier chez les receveurs EBV négatif. Il peut entraîner un tableau de mononucléose infectieuse et un syndrome lymphoprolifératif nécessitant la diminution drastique de l'immunosuppression. Cette dernière complication est rare (moins de 1%). A long terme, des lymphomes tardifs, en majorité liés au virus, peuvent être observés. Le traitement consiste à réduire l'immunosuppression et à prescrire une chimiothérapie comportant un anti-CD20.

Suite à l'utilisation d'agents immunosuppresseurs plus puissants comme le tacrolimus ou le mycophénolate mofétil, on observe chez environ 5% des patients l'infection à virus BK. Ce virus présent dans l'urine puis dans le sang provoque des lésions rénales mimant un rejet aigu. Si la présence du virus dans le sang est confirmée, il faudra diminuer l'immunosuppression afin d'éviter la néphropathie à virus BK. Il ne faudra pas augmenter l'immunosuppression sous peine d'aggraver les lésions.

- Les infections bactériennes [3]

Les infections bactériennes sont principalement des infections urinaires à bactéries à gram négatif. Elles peuvent engendrer une cystite, une urétrite, une prostatite ou une pyélonéphrite aiguë du greffon. Cette dernière infection, grave, est difficile à diagnostiquer car le rein transplanté n'étant pas innervé le patient ne ressent pas de douleur. Cette pyélonéphrite doit être suspectée en cas de fièvre élevée, de frissons, d'insuffisance rénale aiguë, de bactéries dans les urines et d'un syndrome inflammatoire (visible par l'élévation de la C-réactive protéine ou CRP). Un antibiogramme permet d'adapter le traitement antibiotique.

Même si elles restent rares, les infections à mycobactéries et en particulier à *Mycobacterium tuberculosis* sont plus fréquentes chez les patients transplantés que dans la population générale. La tuberculose est souvent détectée par la présence d'une fièvre prolongée et d'une atteinte pulmonaire ou méningée. Le traitement consiste en une association de plusieurs antibiotiques.

Les infections à *Listeria monocytogenes* sont également plus fréquentes chez les patients transplantés. Les symptômes sont une fièvre et des céphalées, annonçant une atteinte méningée. Le diagnostic est posé après la réalisation d'hémocultures et d'une ponction lombaire. Le traitement comporte la prise d'amoxicilline à fortes doses.

Certaines bactéries peuvent être responsables d'une pneumopathie : le bacille du légionnaire entraînant une légionellose ou encore le pneumocoque.

- Les infections mycosiques [3, 36]

L'infection opportuniste à *Pneumocystis jiroveci* est particulièrement redoutée. Elle est responsable de 10% des pneumopathies observées au cours des premiers mois suivant la transplantation. Les symptômes sont une fièvre, une toux sèche et une hypoxémie. Le diagnostic se fait par la mise en évidence de l'agent pathogène au lavage broncho-alvéolaire. La prescription systématique d'un traitement préventif a permis de réduire l'apparition de cette infection. Le cotrimoxazole (Bactrim fort®) est prescrit pendant trois à douze mois, la posologie variant de 1 comprimé par jour à 3 comprimés par semaine, de préférence au milieu des repas.

D'autres levures ou champignons peuvent également être responsables d'infections opportunistes, sous forme d'une aspergillose ou d'une cryptococcose. Les infections à *Candida albicans* sont peu fréquentes car elles sont prévenues par l'administration de Fungizone® par voie orale au début de la transplantation.

### **1.2) Le risque accru de cancers [3, 37, 38]**

L'immunosuppression prolongée est également responsable du développement anormalement fréquent de tumeurs. En effet le risque global de cancer chez le transplanté rénal est trois à cinq fois supérieur à celui de la population générale et celui des épithéliomas cutanés, les plus courants, est multiplié par 100. De plus l'évolution des cancers est plus sévère que pour la population générale.

Les cancers cutanés sont particulièrement fréquents. La prévention repose sur des mesures de photoprotection et sur des examens dermatologiques réguliers, au moins une fois par an, par le dermatologue.

Certains immunosuppresseurs comme les inhibiteurs de la calcineurine et l'azathioprine augmentent la survenue de ce risque mais pas uniquement. Le degré de l'immunosuppression, l'âge, le sexe, l'exposition à des carcinogènes, la prédisposition familiale, le type de néphropathie, la région géographique et l'augmentation des infections virales peuvent influencer sur le risque de survenue de cancers.

Pour diminuer l'incidence de ces tumeurs, il faut évaluer le risque et dépister les cancers avant la transplantation et instaurer une surveillance et un suivi après la transplantation. Pour les patients ayant un antécédent cancéreux, il est recommandé d'attendre un certain délai avant d'envisager une transplantation. Ce délai varie de deux à cinq ans.

### **2) Les complications cardiovasculaires [3, 39]**

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes chez le patient transplanté. Elles constituent l'une des premières causes de mortalité chez ces patients.

On observe une hypertension artérielle chez plus de la moitié des patients. De multiples facteurs peuvent l'expliquer. Parmi ces facteurs on peut citer l'hypersécrétion de rénine par les

reins propres, une sténose de l'artère du greffon, le dysfonctionnement chronique du greffon, une récurrence de la néphropathie ou encore certains traitements (corticostéroïdes, ciclosporine et tacrolimus).

L'infarctus du myocarde est l'une des causes principales de morbidité et de mortalité chez le patient transplanté. L'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, l'hypercholestérolémie et le tabac favorisent le développement de l'athérome. Certains traitements comme les corticostéroïdes ou la ciclosporine peuvent aggraver l'hypercholestérolémie.

Par conséquent, des règles hygiéno-diététiques et la prescription d'antihypertenseurs et/ou d'hypocholestérolémiants sont nécessaires afin de traiter l'hypertension et/ou l'hypercholestérolémie. Un suivi cardiologique est également indispensable.

Le sevrage tabagique est recommandé. En effet le tabac, en plus d'être un facteur de risque cardio-vasculaire, est un facteur de dégradation de la fonction rénale.

### **3) Les effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs**

Pour chaque médicament immunosuppresseur, un tableau a été réalisé classant les effets secondaires selon le système de classification par organe (tableau VIII à XV). Seuls les effets indésirables très fréquents (rencontrés chez plus de 10% des patients) et fréquents (rencontrés chez 1 à 10% des patients) ont été classés. Pour l'azathioprine, sont également mentionnés certains effets secondaires peu fréquents (rencontrés chez 0,1 à 1% des patients).

### 3.1) Les effets secondaires de la ciclosporine [3, 22]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Risque accru d'infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Risque accru de développer des lymphomes ou des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres cancers, en particulier de la peau.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : leucopénie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypercholestérolémie Fréquent : hyperglycémie, anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie.
Affections du système nerveux	Très fréquent : tremblements, céphalées. Fréquent : convulsions, paresthésies.
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle. Fréquent : bouffées de chaleur.
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, hyperplasie gingivale, ulcère gastroduodéal.
Affections hépatobiliaires	Fréquent : anomalies de la fonction hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : hirsutisme. Fréquent : acné, hypertrichose.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : myalgies, crampes musculaires.
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent : dysfonctionnement rénal (néphrotoxicité).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : fièvre, fatigue.

Tableau VIII : Principaux effets secondaires de la ciclosporine [22]

### 3.2) Les effets secondaires du tacrolimus [3, 23, 24, 25, 26]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Fréquent : risque accru d'infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Risque accru de développer des lymphomes ou des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres cancers, en particulier de la peau.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, anomalies érythrocytaires.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hyperglycémie, diabète sucré. Fréquent : anorexie, surcharge hydrique, acidose métabolique, hypercholestérolémie, hypertriglycémie.
Affections psychiatriques	Très fréquent : insomnies. Fréquent : anxiété, confusion, dépression, cauchemars.
Affections du système nerveux	Très fréquent : tremblements, céphalées. Fréquent : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, vertiges, altération de l'écriture.
Affections cardiaques	Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie.
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle. Fréquent : hémorragies, accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	Fréquent : dyspnée, affections du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural, pharyngite, toux, congestion et inflammation nasale.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées, nausées. Fréquents : vomissements, ulcérations des voies digestives, hémorragies gastro-intestinales, douleurs, ballonnements.
Affections hépatobiliaires	Fréquent : cholestase et ictère, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholangite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : prurit, rash, alopecie, acné, hypersudation.
Affections touchant les organes des sens	Fréquent : vision trouble, photophobie, troubles oculaires, acouphènes.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : arthralgies, spasmes musculaires, douleur des extrémités, dorsalgies.
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent : anomalies de la fonction rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : asthénie, fièvre, œdème, douleur et gêne, altérations de la perception de la température corporelle.

Tableau IX : Principaux effets secondaires du tacrolimus [23, 24, 25, 26]

### 3.3) Les effets secondaires des glucocorticoïdes [3, 28, 29]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Risque accru d'infections virales, bactériennes, mycosiques, parasitaires.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Augmentation du risque cancéreux.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, hypercholestérolémie, hypokaliémie, rétention hydrosodée.
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive.
Affections psychiatriques	Euphorie, insomnie, excitation.
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive.
Affections vasculaires	Hypertension artérielle.
Affections gastro-intestinales	Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
Affections touchant les organes des sens	Vision floue, glaucome, cataracte.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Retard de croissance chez l'enfant, atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Prise de poids, gonflement du visage.

Tableau X : Principaux effets secondaires des glucocorticoïdes [28, 29]

Ces effets secondaires se manifestent lorsqu'on utilise des doses importantes de glucocorticoïdes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois. Cependant la réduction des doses voire leur éviction, rendue possible grâce à l'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs, ont permis de réduire l'incidence et la sévérité des effets secondaires.

### 3.4) Les effets secondaires de l'azathioprine [3, 30]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Très fréquent : infections virales, fongiques et bactériennes.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, myélosuppression. Fréquent : thrombopénie.
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent (0,1 à 1% des patients): cholestase, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, atteinte hépatique mixte, ictère.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent (0,1 à 1% des patients) : hypersensibilité.

Tableau XI : Principaux effets secondaires de l'azathioprine [30]

Le Résumé des Caractéristiques du Produit précise que l'apparition d'une tumeur est un effet secondaire qui apparaît rarement (0,01 à 0,1% des patients).

### 3.5) Les effets secondaires du Cellcept® [3, 31]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Très fréquent : infections virales, bactériennes et fongiques. Fréquent : syndrome grippal, infections des voies respiratoires supérieures.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent : carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, thrombopénie, anémie. Fréquent : pancytopénie, leucocytose.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, goutte.
Affections psychiatriques	Fréquent : agitation, confusion, dépression, anxiété, troubles de la pensée, insomnie.
Affections du système nerveux	Fréquent : convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, myasthénie, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie.
Affections cardiaques	Fréquent : tachycardie.
Affections vasculaires	Fréquent : hypertension, hypotension, vasodilatation.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	Fréquent : épanchement pleural, toux, dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : vomissements, diarrhées, nausées, douleurs abdominales. Fréquent : ulcération, perforation et hémorragie digestive, péritonite, colite, ulcère, gastrite, œsophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation.
Affections hépatobiliaires	Fréquent : hépatite, ictère, hyperbilirubinémie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : hypertrophie cutanée, rash, acné, alopecie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : arthralgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : altération de la fonction rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : œdème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie.

Tableau XII : Principaux effets secondaires du Cellcept® [31]

### 3.6) Les effets secondaires du Myfortic® [3, 32]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Très fréquent : infections virales, bactériennes et fongiques. Fréquent : infections des voies respiratoires supérieures.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie. Fréquent : anémie, thrombocytopénie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypocalcémie, hypokaliémie, hyperuricémie. Fréquent : hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	Très fréquent : anxiété.
Affections du système nerveux	Fréquent : étourdissements, céphalées.
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension. Fréquent : hypotension.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	Fréquent : toux, dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées. Fréquent : distension abdominale, douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulence, gastrite, nausées, vomissements.
Affections hépatobiliaires	Fréquent : altération de la fonction hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : acné, prurit.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgie. Fréquent : myalgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : altération de la fonction rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : œdème, fièvre, frissons, asthénie.

Tableau XIII : Principaux effets secondaires du Myfortic® [32]

Le Résumé des Caractéristiques du Produit précise que l'apparition d'une tumeur est un effet secondaire peu fréquent (0,1 à 1 % des patients).

### 3.7) Les effets secondaires de l'évérolimus [3, 33]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Très fréquent : infections virales, bactériennes et fongiques, infections des voies aériennes supérieures. Fréquent : sepsis, infection des plaies.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent : tumeurs malignes ou non précisées.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, anémie, thrombocytopénie. Fréquent : pancytopénie, microangiopathies thrombotiques.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hyperlipidémie, diabète sucré, hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Très fréquent : insomnie, anxiété.
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées.
Affections cardiaques	Très fréquent : épanchement péricardique. Fréquent : tachycardie.
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension, accident thrombo-embolique veineux. Fréquent : lymphocèle, épistaxis, thrombose du greffon rénal.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	Très fréquent : épanchement pleural, toux, dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements. Fréquent : pancréatite, stomatite, aphtes buccaux, douleur oropharyngée.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : angio-œdème, acné, éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : myalgie, arthralgie.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : protéinurie, nécrose tubulaire rénale.
Affections des organes de la reproduction et du sein	Fréquent : dysfonction érectile, troubles menstruels.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie. Fréquent : hernie incisionnelle.

Tableau XIV : Principaux effets secondaires de l'évérolimus [33]

### 3.8) Les effets secondaires du sirolimus [3, 34]

Système d'organe	Effets secondaires
Infections et infestations	Très fréquent : pneumonie, infections bactériennes, fongiques, virales, infection à <i>Herpès simplex</i> , infection urinaire.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent : cancer cutané non mélanomateux.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : thrombocytopénie, anémie, leucopénie. Fréquent : syndrome hémolytique et urémique, neutropénie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées.
Affections cardiaques	Très fréquent : tachycardie, épanchement péricardite.
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle, lymphocèle. Fréquent : thrombose veineuse.
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	Fréquent : embolie pulmonaire, pneumopathies inflammatoires, épanchement pleural, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, constipation, nausées. Fréquent : pancréatite, stomatite, ascite.
Affections hépatobiliaires	Très fréquente : anomalie du bilan hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption cutanée, acné.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgie. Fréquent : ostéonécrose.
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent : protéinurie.
Affections des organes de la reproduction et du sein	Très fréquent : troubles menstruels. Fréquent : kystes ovariens.
Affections du système immunitaire	Fréquent : hypersensibilité.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème, œdème périphérique, fièvre, douleur, cicatrisation altérée.

Tableau XV : Principaux effets secondaires du sirolimus [34]

**3.9) Tableau de synthèse des effets secondaires [3, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]**

Le tableau XVI suivant synthétise les principaux effets secondaires rencontrés pour chaque immunosuppresseur

Ciclosporine (C) et Tacrolimus (T)	Glucocorticoïdes	Azathioprine	Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique	Évérolimus et Sirolimus
Néphrotoxicité Hépatotoxicité Hypertension artérielle Dyslipidémie Anorexie, nausées Tremblements, convulsions Céphalées Crampes musculaires Acné Hirsutisme, hypertrophie gingivale (C) Alopécie, diabète sucré, altération de l'écriture et troubles visuels (T)	Hypertension artérielle Hypercholestérolémie Rétention hydrosodée Hypokaliémie Diabète sucré Glaucome Ostéoporose Surexcitation, insomnie Retard de croissance chez l'enfant Atrophie musculaire et cutanée, acné	Myélotoxicité Hépatotoxicité	Myélotoxicité Forte toxicité digestive Nausées, vomissements Diarrhées Douleurs abdominales	Hypertension artérielle Hyperlipidémie Thrombocytopénie Diabète sucré Retard de cicatrisation Pneumopathie Céphalées Nausées, vomissements Diarrhées Douleurs abdominales Acné, éruption cutané Aphtes

**Pour tous les immunosuppresseurs : augmentation du risque d'infections bactériennes, virales et fongiques et risque accru de cancer.**

Tableau XVI : Synthèse des effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs.

## **D) Les interactions médicamenteuses [16]**

Il existe deux types d'interactions médicamenteuses : les interactions médicamenteuses pharmacocinétique et les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques. Les patients greffés étant polymédiqués et les immunosuppresseurs étant des médicaments à marge thérapeutique étroite, les interactions sont fréquentes chez le patient transplanté rénal.

### **1) Les interactions pharmacocinétiques [40, 41]**

Une interaction pharmacocinétique résulte de l'action d'un médicament qui va modifier les caractéristiques pharmacocinétiques d'un autre médicament. En effet le devenir d'un médicament dans l'organisme dépend de quatre paramètres : sa résorption, sa distribution, sa métabolisation et son élimination. Une interaction pharmacocinétique peut survenir à chacune de ces quatre étapes.

Certains principes actifs peuvent perturber l'absorption d'autres principes actifs et en modifier les effets.

Certains principes actifs fortement fixés sur les protéines plasmatiques peuvent être déplacés de leur site de fixation par d'autres principes actifs.

Certains principes actifs sont des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques pouvant modifier la métabolisation d'autres principes actifs.

Selon les associations, un principe actif peut voir son élimination retardée et être ainsi actif plus longtemps dans l'organisme.

- Les inducteurs enzymatiques [42, 43]

Les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de m-TOR sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4). Les inducteurs enzymatiques majorent la synthèse et l'activité des cytochromes. Par conséquent ils augmentent le métabolisme de la ciclosporine, du tacrolimus, de l'évérolimus et du sirolimus et donc leur élimination. Il y a alors un risque de sous-dosage ce qui diminue l'efficacité des médicaments immunosuppresseurs pouvant conduire au rejet du greffon.

L'association peut être envisagée si elle est maîtrisable. Cependant une surveillance doit être effectuée. Elle passe par le dosage de la concentration plasmatique permettant d'adapter la posologie si besoin.

- Les inhibiteurs enzymatiques [42, 43, 44]

Les inhibiteurs enzymatiques inhibent les cytochromes. Par conséquent ils bloquent la métabolisation des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de m-TOR et retardent leur élimination. Il y a alors un risque de surdosage augmentant le risque d'effets secondaires.

Là encore l'association peut être envisagée si elle est maîtrisable, le dosage de la concentration plasmatique et une surveillance des signes cliniques permettent d'adapter la posologie.

Les principaux médicaments substrats, inhibiteurs et inducteurs du cytochrome CYP 3A4 sont présentés dans le tableau XVII.

Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
<u>Immunosuppresseurs :</u> ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus  <u>Anticoagulant :</u> rivaroxaban, apixaban  <u>Antiarythmiques :</u> amiodarone, disopyramide  <u>Statines :</u> atorvastatine, simvastatine  <u>Inhibiteurs de la Phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) :</u> sildénafil, tadalafil, vardénafil  <u>Benzodiazépines et apparentées :</u> alprazolam, midazolam, zolpidem, zopiclone  <u>Alcaloïdes de l'ergot de seigle :</u> ergotamine, dihydroergotamine	<u>Antiépileptiques :</u> carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine  <u>Antituberculeux :</u> rifampicine, rifabutine  <u>Antirétroviraux :</u> efavirenz, nevirapine  <u>Griséofulvine</u>  <u>L'alcool en prise chronique</u>  <u>Le millepertuis</u>	<u>Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir</u>  <u>Cobicistat</u>  <u>Antifongiques azolés :</u> kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole  <u>Griséofulvine</u> <u>Macrolides</u> érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine  <u>Inhibiteurs calciques :</u> diltiazem, vérapamil  <u>Pamplemousse (jus ou fruit)</u>

Tableau XVII : Substrats, inhibiteurs et inducteurs du cytochrome CYP 3A4 [42]

Les principaux médicaments substrats, inhibiteurs et inducteurs pour d'autres familles de cytochromes sont présentés dans l'annexe 1.

Le millepertuis indiqué dans les manifestations dépressives légères et transitoires est contre-indiqué chez le patient transplanté rénal.

Le patient transplanté rénal ne doit pas consommer de pamplemousse. Il faut également faire attention à certains jus de fruits multi-fruits pouvant contenir du pamplemousse.

- La glycoprotéine P [45, 46]

Il s'agit d'une pompe d'efflux dépendant de l'ATP. Elle permet d'éliminer de la cellule des substances endogènes et exogènes. On la retrouve dans l'intestin, le foie ou encore les reins.

Certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus sont des substrats de la glycoprotéine P. Par conséquent les inhibiteurs et les inducteurs de la glycoprotéine P interagissent avec les principes actifs ci-dessus.

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P diminuent l'expression de la glycoprotéine P, il y a alors un risque de surdosage. À l'inverse les inducteurs de la glycoprotéine P augmentent l'expression de la glycoprotéine P, il y a alors un risque de sous-dosage.

Les principaux médicaments substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P sont présentés dans le tableau suivant :

Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
<u>Immunosuppresseurs :</u> ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus  <u>Antiarythmiques :</u> quinidine, propafenone  <u>Inhibiteurs calciques :</u> diltiazem, vérapamil  <u>Statines :</u> atorvastatine, simvastatine  <u>Bêta-bloquants :</u> celiprolol, talinolol  <u>Digitaliques :</u> digoxine  <u>Anticoagulant :</u> rivaroxaban, apixaban  <u>Macrolides :</u> érythromycine clarithromycine  <u>Antirétroviraux :</u> ritonavir, saquinavir, nelfinavir  <u>Anticancéreux :</u> anthracyclines, taxanes  <u>Antigoutteux :</u> colchicine  <u>Antihistaminiques :</u> cimétidine, ranitidine, terfénadine, fexofénadine	<u>Antituberculeux :</u> rifampicine  <u>Antiépileptique :</u> phénytoïne  <u>Millepertuis.</u>	<u>Immunosuppresseur :</u> ciclosporine  <u>Antiarythmiques :</u> amiodarone, quinidine  <u>Inhibiteurs calciques :</u> diltiazem, vérapamil.  <u>Statines :</u> atorvastatine, simvastatine  <u>Macrolides :</u> érythromycine clarithromycine  <u>Antifongiques azolés :</u> kétoconazole, itraconazole  <u>Antirétroviraux :</u> ritonavir, saquinavir, nelfinavir  <u>Pamplemousse (jus ou fruit)</u>

Tableau XVIII : Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P [45, 46]

## **2) Les interactions pharmacodynamiques [22, 40]**

C'est une interaction qui concerne des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes. Pour anticiper les interactions pharmacodynamiques, une bonne connaissance du mécanisme d'action des médicaments est nécessaire.

Lorsque deux médicaments sont administrés simultanément, ils peuvent interférer entre eux selon trois mécanismes principaux :

- Ils peuvent interagir au niveau d'un même système, sur lequel les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés.
- Ils peuvent interagir au niveau d'une même cible cellulaire, sur laquelle les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés.
- Ils peuvent interagir par action au niveau de deux systèmes distincts, régulant le même effet.

*Par exemple la ciclosporine est néphrotoxique. Les médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou encore le méthotrexate augmentent le risque néphrotoxique.*

## **3) Les interactions médicamenteuses pour chaque médicament**

### **3.1) La ciclosporine [22, 43, 45, 46]**

La ciclosporine est métabolisée par le cytochrome 3A4 et cette molécule est un substrat de la glycoprotéine P. Tous les inducteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux sanguins de la ciclosporine. A l'inverse, tous les inhibiteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux sanguins de ciclosporine.

Par ailleurs la ciclosporine est un inhibiteur du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P. Elle peut augmenter les taux plasmatiques de certains principes actifs, notamment l'aliskiren, le bosentan, le dabigatran, la colchicine, la digoxine ou encore les statines.

La ciclosporine étant néphrotoxique, la surveillance de la fonction rénale doit être renforcée en cas d'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre. Les médicaments concernés sont les aminosides, l'amphotéricine B, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou encore le méthotrexate.

La ciclosporine peut entraîner une hyperkaliémie. Les médicaments hyperkaliémisants sont susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie d'autant plus importante s'ils sont associés à la ciclosporine. Il s'agit des sels de potassium, les diurétiques appelés diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore les antagonistes de l'angiotensine II.

Selon le thésaurus des interactions médicamenteuses les principes actifs suivants sont contre-indiqués avec la ciclosporine : l'aliskiren, le bosentan, le dabigatran, l'association grazoprevir-elbasvir (Zepatier®), le mifamurtide ainsi que deux statines, la rosuvastatine et la simvastatine.

### **3.2) Le tacrolimus [23, 24, 25, 26, 43, 45, 46]**

Le tacrolimus est métabolisé par le cytochrome 3A4 et il est un substrat de la glycoprotéine P. Tous les inducteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux sanguins du tacrolimus. A l'inverse tous les inhibiteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux sanguins du tacrolimus.

Par ailleurs le tacrolimus est un inhibiteur du cytochrome 3A4. L'utilisation simultanée de tacrolimus et de principes actifs métabolisés par le cytochrome 3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration de ces derniers. Il n'est pas recommandé d'associer la ciclosporine et le tacrolimus car celui-ci augmente la demi-vie de la ciclosporine et expose à un risque accru de néphrotoxicité. Il y a en revanche peu d'études sur les interactions entre les statines et le tacrolimus. Les données suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est pas modifiée.

Le tacrolimus est néphrotoxique. L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques peut augmenter ces effets.

Comme le tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les médicaments hyperkaliémisants doivent être évités dans la mesure du possible ou en cas de prises doivent impliquer un suivi biologique plus fréquent.

### **3.3) Les glucocorticoïdes [28, 29]**

Les glucocorticoïdes sont métabolisés par le cytochrome P450-3A4 ce qui entraîne un risque d'interactions médicamenteuses par induction ou inhibition enzymatique.

Les corticoïdes ont de nombreux effets indésirables. En cas de prise concomitante d'un médicament présentant également le même effet indésirable, l'effet s'additionne.

- Il y a addition du risque d'hypokaliémie si on associe les glucocorticoïdes avec des médicaments hypokaliémisants (les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et apparentés, les laxatifs stimulants ou encore l'amphotéricine B en intraveineuse). Cette hypokaliémie augmente le risque de torsade de pointe de certains médicaments et augmente la toxicité de la digoxine.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre.

### 3.4) L'azathioprine [30]

L'azathioprine est contre-indiquée avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol et fébuxostat). En effet, nous avons vu précédemment que la xanthine oxydase métabolise le 6-MP en acide thiourique, un métabolite inactif. Inhiber la xanthine oxydase entraîne une augmentation de la concentration des métabolites actifs ayant pour conséquence une insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave.

Il est déconseillé d'associer l'azathioprine avec la ribavirine, cette dernière peut réduire l'efficacité de l'azathioprine et augmenter sa toxicité.

De même il est aussi déconseillé d'associer l'azathioprine avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne. En effet il y a un risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par l'azathioprine. Ou bien un risque de toxicité ou de perte d'efficacité de l'azathioprine par une augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

L'azathioprine diminue l'effet anticoagulant des antivitamines K par augmentation de son métabolisme hépatique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'International Normalized Ratio (INR).

### 3.5) Mycophénolate mofétil et mycophénolate de sodium [31, 32]

Les principales interactions médicamenteuses sont résumées dans le tableau suivant :

Principe actif	Mécanisme d'action
Ciclosporine	Interfère avec le cycle entéro-hépatique (CEH) de l'acide mycophénolique (MPA) entraînant une augmentation de l'absorption de celui-ci en cas d'arrêt de la ciclosporine.
Tacrolimus	Une augmentation de l'ASC du tacrolimus a été observée.
Aciclovir et ganciclovir	Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire augmentant la concentration des deux médicaments.
Antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et rifampicine	Diminution de l'absorption de l'acide mycophénolique (MPA).
Cholestyramine	Interfère avec le cycle entéro-hépatique (CEH) de l'acide mycophénolique (MPA) pouvant réduire l'efficacité de l'immunosuppresseur.
Sévélamer (Cellcept® uniquement)	Diminution de l'absorption de l'acide mycophénolique (MPA). Il est recommandé d'administrer Cellcept® au moins une heure avant ou trois heures après la prise de Sévélamer afin de limiter l'impact sur l'absorption du MPA.
Telmisartan (Cellcept® uniquement)	Modification de l'élimination de l'acide mycophénolique (MPA) diminuant la concentration de l'immunosuppresseur.

Tableau XIX : Interactions médicamenteuses du mycophénolate mofétil et du mycophénolate de sodium [31, 32]

Il est recommandé de ne pas administrer le Cellcept® ou le Myfortic® avec l'azathioprine.

### 3.6) Les inhibiteurs de m-TOR [33, 34, 45, 46]

Les inhibiteurs de m-TOR sont métabolisés par le cytochrome 3A4 et sont substrats de la glycoprotéine P. Tous les inducteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux de l'évérolimus et du sirolimus. A l'inverse tous les inhibiteurs du cytochrome 3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux sanguin de ces deux principes actifs.

Des études suggèrent que l'évérolimus est un inhibiteur du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P situés au niveau des intestins. Une surveillance est recommandée lorsque

l'évérolimus est pris de façon concomitante avec des principes actifs à marge thérapeutique étroite, substrat de ces enzymes. On peut citer les alcaloïdes de l'ergot de seigle, la quinidine, le cisapride ou encore le pimozide.

### **E) Médicaments immunosuppresseurs et grossesse [3, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 47]**

Il est possible pour une femme transplantée de mener une grossesse. Cependant cette grossesse est considérée comme étant à risque.

En effet la moitié des femmes enceintes vont accoucher avant terme. Les nouveau-nés sont prématurés et ont un faible poids de naissance. La moitié des enfants ont un poids de naissance inférieur à 2 500 grammes et 22% des enfants ont un poids de naissance inférieur à 1 500 grammes. « Pour comparaison, les chiffres de la population générale sont de 8% pour la prématurité et de 3 226 grammes pour le poids de naissance ».

La grossesse chez la femme transplantée comporte un risque immunologique. L'incidence du rejet aigu est de 2 à 4%.

De plus les complications à long terme (fonction rénale, survenue d'un cancer) de ces enfants ne sont pas bien connues.

Ainsi des recommandations sont mises en place pour qu'une patiente puisse envisager une grossesse dans des conditions optimales :

- Bon état général deux ans après la transplantation rénale.
- Fonction rénale stable avec une créatinémie inférieure à 177 $\mu$ mol/L ou mieux inférieure à 133 $\mu$ mol/L.
- Pas de rejet aigu récent, ni en cours.
- Absence de protéinurie ou protéinurie inférieure à 0,5g/L.
- Absence d'hypertension artérielle ou hypertension contrôlée avec un seul antihypertenseur.
- Pas de dilatation des cavités pyélocalicielles du rein transplanté à l'échographie.

Bien que certains médicaments immunosuppresseurs sont à éviter voire sont contre-indiqués pendant une grossesse, quelques-uns sont utilisés, ainsi qu'en atteste le tableau suivant.

Molécule	RCP	En pratique
Ciclosporine	Toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin mais avec des doses plus élevées que celles utilisées en clinique. Risque d'accouchement prématuré. Ce médicament ne doit être envisagé que si nécessaire.	Ce traitement n'est pas interrompu pendant une grossesse.

Tacrolimus	Des cas d'avortements spontanés ont été rapportés. Risque d'accouchement prématuré. Ce médicament ne doit être envisagé que si nécessaire.	Ce traitement n'est pas interrompu pendant une grossesse.
Glucocorticoïdes	Ils traversent le placenta mais les études n'ont décelé aucun risque malformatif pendant le premier trimestre. Léger retard de croissance intra-utérin. Ils peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.	Ce traitement n'est pas interrompu pendant une grossesse.
Azathioprine	Tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta. Risque d'accouchement prématuré. Retard de croissance intra-utérin. Faible poids de naissance. Le RCP recommande d'utiliser une méthode contraceptive jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Le RCP recommande de suspendre le traitement pendant la grossesse.	Ce traitement n'est pas interrompu pendant une grossesse.
Mycophénolate mofétil Mycophénolate de sodium	Tératogène majeur chez l'Homme. Risque d'avortement spontané. Des malformations congénitales ont été observées. Le RCP recommande d'utiliser une méthode contraceptive jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.	Ne sont pas utilisés pendant une grossesse. Le médicament est remplacé par l'azathioprine.
Evérolimus Sirolimus	Toxicité sur la reproduction chez l'animal. Mais le risque potentiel chez l'Homme n'est pas encore connu. Le RCP recommande d'utiliser une méthode contraceptive jusqu'à 8 semaines après l'arrêt de l'évérolimus et jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du sirolimus. Ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.	Ne sont pas utilisés pendant une grossesse. Le médicament est remplacé par l'azathioprine.

Tableau XX : Médicaments immunosuppresseurs et grossesse.

Avant d'aborder la deuxième partie, le tableau XXI suivant récapitule les points importants pour les médicaments immunosuppresseurs.

	Mécanisme d'action	Spécialités et posologie	Effets secondaires principaux	Surveillance des concentrations sanguines
Ciclosporine	Inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT du gène de l'Interleukine 2	Néoral® : 1 prise matin et soir	Toxicité rénale Hypercholestérolémie Hypertension artérielle Hyperpilosité Hyperplasie gingivale	Oui
Tacrolimus		Prograf® et Modigraf® : 1 prise matin et soir Advagraf® : 1 prise par jour	Toxicité rénale Hypertension artérielle Diabète sucré	Oui
Glucocorticoïdes	Régulation de la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires	Cortancyl®, Solupred® : 1 prise par jour	Ostéoporose Hypertension artérielle Glaucome Rétention hydrosodée Diabète sucré Hypercholestérolémie Faiblesse musculaire	Non
Azathioprine	Inhibition de la synthèse des purines et donc de l'ADN	Imurel® : 1 à 3 prises par jour	Toxicité hématologique Toxicité hépatique	Si besoin
Mycophénolates	Bloque la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine	Cellcept® et Myfortic® : 1 prise matin et soir	Toxicité hématologique Troubles digestifs	Si besoin
Évérolimus	Inhibition de la protéine m-TOR, protéine indispensable à la progression du cycle cellulaire	Certican® : 1 prise matin et soir	Toxicité hématologique Hyperlipidémie Hypertension artérielle Troubles digestifs Retard de cicatrisation	Oui
Sirolimus		Rapamune® : 1 prise par jour		Oui

**Pour tous les immunosuppresseurs : augmentation du risque d'infections bactériennes, virales et fongiques et risque accru de cancer.**

## **Partie II :**



### **Elaboration de fiches conseils destinées au patient transplanté rénal**

Cette deuxième partie sera consacrée à l'élaboration de fiches conseils destinées au patient transplanté rénal. Elle définira l'éducation thérapeutique du patient et présentera les fiches réalisées.

## **I. L'éducation thérapeutique du patient**

### **A) Définition [48, 49]**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), selon la définition du rapport de l'OMS publié en 1996, a pour but d'aider à acquérir ou à maintenir les compétences de tout patient souffrant d'une maladie chronique (ainsi qu'à leur famille) en l'informant sur sa maladie, ses traitements et les comportements liés à la santé et à la maladie afin de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie.

En étroite collaboration avec l'équipe soignante, l'ETP s'inscrit dans la durée et de façon permanente dans la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées ainsi qu'un soutien psychosocial.

### **B) Objectifs [48, 49]**

L'ETP comporte deux finalités :

- L'acquisition de compétences d'auto-soins. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité pour la sauvegarde de la vie du patient. Elles permettent de soulager les symptômes, de prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'adapter les doses de médicaments, d'initier un auto-traitement, de réaliser des gestes techniques et des soins, de mettre en œuvre des modifications du mode de vie, de prévenir des complications évitables, de faire face aux problèmes occasionnés par la maladie et d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
- L'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu du patient. Elles permettent de se connaître, de s'observer, d'avoir confiance en soi, de savoir gérer ses émotions, de maîtriser son stress, de développer un raisonnement créatif et critique, de développer des compétences en communication, de prendre des décisions pour résoudre un problème, de se fixer des buts, de s'évaluer et de se renforcer.

L'acquisition de ces compétences permet d'atteindre les deux objectifs de l'ETP : l'amélioration de l'état de santé du patient et l'amélioration de sa qualité de vie. Le patient devient acteur de sa santé.

### C) Quels sont les patients concernés ? [48, 49]

L'ETP doit être proposée à toute personne souffrant d'une maladie chronique, enfant, adolescent, adulte, quels que soient le stade et l'évolution de la maladie. La famille ou les proches peuvent aussi en bénéficier si le patient le souhaite.

### D) Le personnel encadrant l'éducation thérapeutique du patient [48, 49]

La mise en place de l'ETP nécessite l'intervention de plusieurs professionnels de santé : médecin, infirmier, pharmacien, kinésithérapeute ou encore diététicien. En fonction de la maladie, de son évolution ainsi que de l'âge du patient, l'équipe médicale peut varier.

### E) Les différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient [48, 49]

L'ETP se déroule en quatre étapes :

- La première étape consiste à élaborer un diagnostic éducatif. Ce diagnostic personnalisé permet d'identifier les besoins, les demandes du patient et ses connaissances.
- La deuxième étape consiste à définir un programme personnalisé d'ETP. Lors de cette étape l'équipe médicale définit, avec l'accord du patient, les compétences qu'il doit acquérir suite aux demandes émises lors du diagnostic éducatif.
- La troisième étape consiste à planifier et à mettre en œuvre les séances d'ETP. Ces séances peuvent être individuelles ou collectives, d'une durée de 30 à 45 minutes.
- La quatrième étape est l'évaluation individuelle qui permet de faire le point avec le patient des compétences acquises. Si jamais il reste des compétences à acquérir, l'équipe médicale peut à nouveau proposer une nouvelle offre d'ETP.

La figure suivante illustre les différentes étapes d'un programme d'éducation thérapeutique du patient.

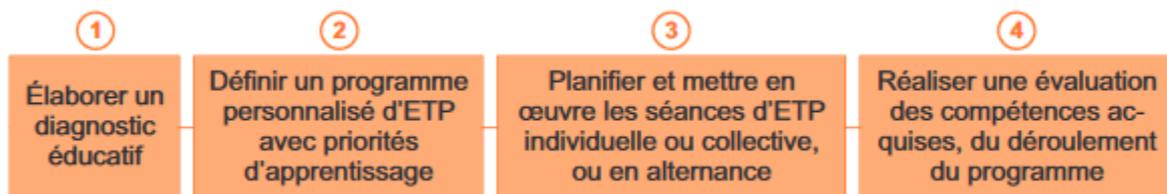


Figure 7 : Les quatre étapes du programme de l'ETP (extrait de la source [49]).

### F) Les techniques et outils utilisés en séances d'éducation thérapeutique [48]

Il existe différentes techniques et outils pouvant être utilisés lors des séances :

- Techniques de communication centrées sur le patient : écoute active, entretien motivationnel ou encore soutenir la motivation du patient.
- Techniques pédagogiques comme des études de cas, des travaux pratiques, des ateliers ou encore des jeux de rôles.

- Des outils variés : des fiches, des affiches, des brochures, des classeurs imagés ou encore des bandes audio ou vidéo.

## **II. Programme d'ETP au service de transplantation rénale du CHU de Nantes en 2015**

Au cours de ma cinquième année, de décembre à février 2015, j'ai effectué un stage hospitalier au service de transplantation rénale du CHU de Nantes. Un programme d'ETP est mis en place et fait intervenir différents professionnels de santé : médecins, infirmières, aides-soignantes pharmaciens, kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues... Les externes en pharmacie participent également à ce programme d'ETP.

### **A) Rôle des externes en pharmacie pendant l'hospitalisation**

Les externes en pharmacie ont pour mission de réaliser des entretiens individuels auprès des patients transplantés du rein et/ou du pancréas lors de l'hospitalisation. Lors de ces entretiens, les externes en pharmacie délivrent diverses informations sur les traitements avec l'aide de plusieurs outils et remettent différentes fiches à la fin des entretiens :

- Le plan de prise (annexe 2). Celui-ci se présente sous la forme d'un tableau et regroupe plusieurs informations dont le rôle des médicaments, les moments de prise de ces derniers et les prises par rapport aux repas et les conseils de prise. Cet outil permet au patient de mieux comprendre son traitement, de l'aider à s'organiser et à l'impliquer dans son traitement. Il permet également à l'externe en pharmacie de déceler plus facilement les difficultés du patient.
- Les fiches médicaments (annexe 3). Elles sont remises aux patients et contiennent diverses informations sur les médicaments comme le rôle de celui-ci, quand et comment le prendre, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements, certains effets indésirables et s'il peut être pris pendant une grossesse.
- Une fiche sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements (annexe 4). Elle décrit comment le patient doit réagir s'il oublie de prendre son traitement ou s'il vomit après la prise de celui-ci.
- Une fiche automédication (annexe 5). Sur cette fiche est notée les médicaments que le patient peut prendre et les médicaments que le patient ne peut pas prendre en cas de fièvre et/ou de douleurs.
- Une fiche alimentation et plantes (annexe 6). Sur cette fiche est notée les aliments et les plantes que le patient ne peut pas prendre à cause de son traitement immunosuppresseurs.
- La remise d'un livret contenant les signes d'alertes qui doivent amener le patient à contacter son médecin ainsi qu'une liste de numéros utiles.

Pendant les entretiens, les externes répondent également aux diverses interrogations possibles des patients. Ces derniers vont acquérir des compétences qui vont renforcer leur autonomie et leur permettre de mieux gérer leur vie après la transplantation.

## **B) Après l'hospitalisation**

En fin d'hospitalisation, un intervenant intervient auprès du patient pour lui expliquer les modalités et le rythme des consultations médicales. On lui présente également le programme d'éducation thérapeutique proposé après la transplantation. Celui-ci est libre d'accepter ou de refuser de participer à ce programme.

Dans ce programme, Quatre séances collectives sont proposés pour tous les patients transplantés :

- « Vivre avec ma greffe » animé par un psychologue et un kinésithérapeute. Cet atelier est axé sur le vécu de la greffe et sur les activités physiques.
- « Reconnaître les signes d'alertes » animé par un néphrologue et une infirmière. Cet atelier présente les signes cliniques et biologiques qui doivent amener le patient à consulter le médecin.
- « Mes médicaments au quotidien » animé par un pharmacien et les externes en pharmacie. Cet atelier s'inscrit dans la continuité des visites réalisées par les externes en pharmacie lors de l'hospitalisation.
- « Mon suivi » animé par un médecin et une infirmière. Cet atelier présente les différents examens réalisés et le rôle de ces examens afin de d'impliquer le patient à son suivi médical.

Lors de ces séances, différents outils sont utilisés afin de dynamiser le groupe de façon ludique.

D'autres séances peuvent également être organisées en fonction des demandes notamment sur le tabac, l'alimentation ou le suivi dermatologique.

A la fin du cycle d'ETP, une consultation d'évaluation est réalisée afin de faire le point sur les connaissances et les compétences du patient et si besoin de réexpliquer ce qui n'a pas été acquis.

**L'objectif de cette thèse est de créer ou d'améliorer des fiches conseils pour le patient transplanté rénal.** Ces fiches serviront de base au pharmacien d'officine pour l'éducation thérapeutique du patient.

### III. Les fiches conseils à destination du patient transplanté rénal

#### A) Les multiples rôles du rein [1, 2, 3]

Pour mieux comprendre la pathologie rénale il est nécessaire de connaître les multiples rôles du rein. Il est intéressant de questionner le patient sur ce qu'il sait ou ce qu'il ne sait pas.

Nous avons vu dans la première partie de cette thèse les fonctions exocrines et les fonctions endocrines du rein. Voici les points importants que l'on peut retenir :

Fonctions exocrines :

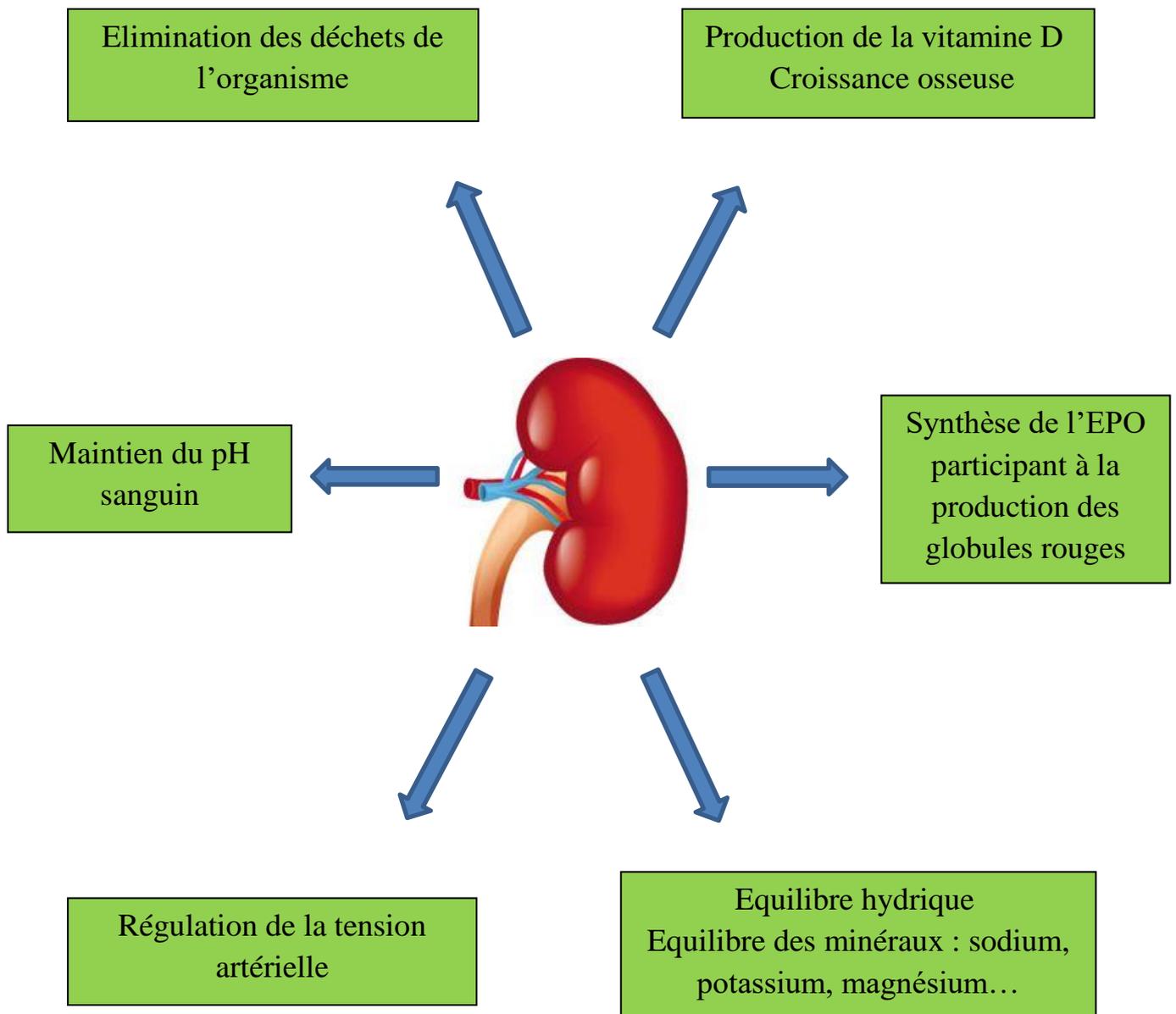
- Les reins exercent le **rôle de filtre** : ils éliminent les déchets toxiques de l'organisme. On retrouve des substances endogènes comme des composés azotés issus du catabolisme protéique (urée, acide urique, créatinine) mais aussi des substances exogènes comme certains médicaments.
- Les reins participent au **maintien de l'équilibre hydro-électrolytique**. Ils régulent le volume total de l'eau dans l'organisme pour que les apports hydriques et les pertes hydriques s'équilibrent. Ainsi ils participent à la régulation de la tension artérielle. Ils régulent également la concentration de certains électrolytes pour que celles-ci restent constantes. On peut citer le sodium, le potassium ou encore le magnésium.
- Les reins participent au **maintien de l'équilibre acido-basique** pour que le pH sanguin soit neutre (7,35 - 7,45)

Fonctions endocrines :

- Les reins sécrètent la rénine. C'est une hormone qui participe à la **régulation de la tension artérielle**.
- Les reins sont impliqués dans le métabolisme phosphocalcique par la synthèse du calcitriol, la forme active de la vitamine D, fondamental dans le **processus d'ossification**.
- L'érythropoïétine agit sur la moelle osseuse pour **produire des globules rouges** transportant l'oxygène dans l'organisme.

Une fiche « Les fonctions du rein » présente de façon simplifiée et schématique les différents rôles des reins.

## Fiche 1 : Les fonctions du rein



## **B) Notions relatives à la prise des médicaments immunosuppresseurs [22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 50]**

Il est important de présenter au patient transplanté rénal son traitement immunosuppresseur. En effet ce traitement devra être pris pendant toute la durée de vie du greffon pour éviter le rejet de celui-ci. Pour garantir la réussite de la transplantation et sa durée, l'observance du traitement doit être rigoureuse.

Les médicaments immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ils doivent autant que possible être pris à des heures régulières pour faciliter l'équilibre des concentrations plasmatiques. De même il est recommandé de respecter un intervalle régulier entre chaque prise.

Les aliments peuvent diminuer l'absorption de certains médicaments immunosuppresseurs. Dans ce cas il est conseillé de prendre les médicaments à jeun, c'est-à-dire une heure avant ou deux heures après le repas. Pour ne pas imposer au patient trop de contraintes on peut lui conseiller de prendre le médicament 30 minutes avant chaque repas.

Si le patient ne respecte pas cette consigne alors il faut lui conseiller de toujours prendre son médicament de la même façon pour éviter de fausser l'équilibre des concentrations.

La gestion des oublis de prise et la procédure à suivre en cas de vomissements sont également importantes à connaître et à appliquer.

Le tableau ci-dessous résume pour chaque médicament, les conduites à tenir en cas d'oubli de prise mentionnées dans les notices de chaque médicament.

Spécialité	Notice du RCP sur la conduite à tenir en cas d'oubli
Néoral®	« Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Puis continuez à prendre votre traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. »
Prograf®	« Si vous avez oublié de prendre vos gélules de Prograf, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. »
Advagraf®	« Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Advagraf le matin, prenez les le plus tôt possible le même jour. Ne prenez pas de dose double le matin suivant. »
Modigraf®	« Si vous avez oublié de prendre votre Modigraf, attendez le moment de la prochaine prise et continuez à prendre les doses comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. »

Envarsus®	« Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez le comprimé dès que possible le même jour. »
Imurel®	« S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Si ce n'est pas le cas, prenez la dose oubliée dès que vous remarquez l'oubli, puis reprenez le rythme normal des prises. Ne prenez pas de dose double pour compenser celle que vous avez oublié de prendre. »
Cellcept®	« Si vous oubliez de prendre votre médicament à n'importe quel moment, prenez-le dès que vous vous en rappelez. Ensuite, continuez à le prendre comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée. »
Myfortic®	« Si vous oubliez de prendre Myfortic, prenez-le dès que vous vous en rendez compte, sauf si c'est presque le moment de prendre la dose suivante, puis continuez à le prendre aux heures habituelles. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. »
Certican®	« Si vous avez oublié de prendre votre dose de Certican, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre»
Rapamune®	« Si vous oubliez de prendre Rapamune, prenez-en dès que vous vous en souvenez, sauf si vous devez prendre votre prochaine dose de ciclosporine dans les 4 heures. Ensuite, poursuivez votre traitement de façon habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre et respectez toujours un intervalle d'environ 4 heures entre les prises de Rapamune et de ciclosporine. »
Cortancyl®	« Si vous omettez de prendre une dose, continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. »

Tableau XXII : Conduite à tenir en cas d'oubli de prise selon la notice des médicaments.

On constate que les notices donnent parfois assez peu de précisions sur la conduite à tenir en cas d'oubli.

La règle en cas d'oubli consiste à prendre le médicament si l'oubli ne dépasse pas la moitié de l'intervalle entre deux prises successives. Deux cas se présentent donc :

- Pour un médicament qui est pris une fois par jour. Si l'oubli ne dépasse pas 12 heures, le patient prend la prise oubliée puis revient à son horaire habituel pour la prise suivante. Au-delà, le patient ne prend pas son médicament et attend la prise suivante.
- Pour un médicament qui est pris deux fois par jour. Si l'oubli ne dépasse pas 6 heures, le patient prend la prise oubliée puis revient à son horaire habituel pour la prise suivante. Au-delà, le patient ne prend pas son médicament et attend la prise suivante.
- **Dans tous les cas le patient ne doit jamais prendre une double dose.**

*Illustrons ceci par un exemple. Un patient est sous Cellcept®. Il prend son médicament le matin à 8 heures et le soir à 20 heures mais il a oublié de prendre son médicament le matin. Il s'aperçoit de son oubli à 10 heures. Il prend son médicament à 10 heures puis le suivant à l'heure habituelle à 20 heures.*

*Il s'aperçoit de son oubli à 16 heures. Il est trop tard pour prendre la prise oubliée. Il prendra son médicament à l'heure habituelle à 20 heures sans doubler la dose pour compenser la prise oubliée.*

En cas de vomissements, les cliniciens préconisent de reprendre le médicament s'ils surviennent dans les trente minutes suivant la prise du médicament. En effet, on considère que l'absorption n'est pas complète. Au-delà, on considère qu'il a eu le temps de passer dans le sang.

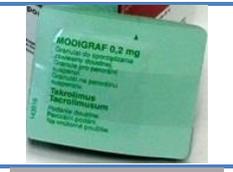
*Illustrons ceci par un exemple. Un patient est sous Cellcept®. Il prend son médicament le matin à 8 heures mais il vomit à 8h20. Il doit reprendre son médicament.*

*Un autre patient sous Cellcept® prend son médicament le matin à 8 heures mais vomit à 9h20. Il ne doit pas reprendre son médicament.*

Une fiche « Les médicaments anti-rejet » présente les différents traitements existants avec les différents dosages et les moments de prise.

Une fiche « Conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un médicament immunosuppresseur ou en cas de vomissements » est également présentée.

## Fiche 2 : Les médicaments anti-rejet

Néoral® 10 - 25 - 50 - 100 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  30 minutes minimum avant les repas	
Prograf® 0,5 - 1 - 5 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  30 minutes minimum avant les repas	
Advagraf® 0,5 - 1 - 3 - 5 mg	Une prise par jour toujours à la même heure  30 minutes minimum avant les repas	
Modigraf® 0,2 - 1 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  30 minutes minimum avant les repas	
Envarsus® 0,75 - 1 - 4 mg	Une prise par jour toujours à la même heure  30 minutes minimum avant les repas	
Cellcept® 250 - 500 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  Au cours ou en dehors des repas	
Myfortic® 180 - 360 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  Au cours ou en dehors des repas	
Certican® 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 mg	Matin et soir à 12 h d'intervalle  Au cours ou en dehors des repas	
Rapamune® 0,5 - 1 - 2 mg	Une prise par jour toujours à la même heure  Au cours ou en dehors des repas  Prendre ce médicament 4h avant ou après Néoral	
Cortancyl® 1 - 5 - 20 mg	Une prise par jour le matin  Au cours du petit-déjeuner	

**Important : lorsque vous aurez choisi un schéma de prise respectez-le.**

Fiche 3 : Conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un médicament immunosuppresseur ou en cas de vomissements

Que dois-je faire si j'oublie de prendre mon médicament ?

Pour les médicaments que je prends **une fois par jour**

Advagraf® et Rapamune®

Si je m'aperçois de mon oubli dans les **12 premières heures** après ma prise habituelle, **je prends la dose oubliée puis je suis mon traitement normalement**

**Au-delà de 12 heures, je ne prends pas la dose oubliée** et je suis mon traitement normalement **sans doubler la dose** pour compenser celle que j'ai oublié

Pour les médicaments que je prends **deux fois par jour**

Néoral®, Prograf®, Modigraf®, Cellcept®, Myfortic® et Certican®

Si je m'aperçois de mon oubli dans les **6 premières heures** après ma prise habituelle, **je prends la dose oubliée puis je suis mon traitement normalement**

**Au-delà de 6 heures, je ne prends pas la dose oubliée** et je suis mon traitement normalement **sans doubler la dose** pour compenser celle que j'ai oublié

Que dois-je faire si je vomis après la prise de mon médicament ?

Si je vomis **dans les 30 minutes** après la prise de mon médicament

**Je reprends mon médicament**

Si je vomis **au-delà de 30 minutes** après la prise de mon médicament

**Je ne reprends pas mon médicament**

### C) L'automédication [22, 23, 24, 25, 43, 51, 52, 53, 54]

L'automédication consiste à prendre un médicament ou plusieurs médicaments sans prescription médicale. Ces médicaments sont destinés à soulager des symptômes courants comme le rhume, les maux de gorge, les douleurs, les diarrhées ou encore les allergies. **Cependant certains de ces médicaments sont à éviter chez le patient transplanté rénal car pouvant interagir avec son traitement immunosuppresseur.**

C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont certains sont en vente libre en pharmacie. Le plus courant est l'ibuprofène ou de nombreuses spécialités existent (Advil®, Nurofen®, Spifen®...)

Les AINS inhibent les isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase (COX).

- La COX-1 participe à la synthèse de prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastro-duodénale et dans l'agrégation plaquettaire.
- La COX-2 participe à la synthèse de prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire.

Ces deux isoformes synthétisent des prostaglandines régulant l'hémodynamique intrarénale. Les AINS présentent donc de multiples effets indésirables : troubles digestifs, troubles cardiovasculaires et troubles rénaux. Ils peuvent, en effet, induire une insuffisance rénale aiguë et majorer la néphrotoxicité de certains médicaments immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus. Les AINS par voie orale sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

En raison d'un faible passage systémique, les formes topiques (gel ou pommade) d'ibuprofène, de diclofénac et d'acide niflumique ne sont pas contre-indiquées mais doivent être utilisées sur de courtes périodes (pas plus de 5 jours).

Le millepertuis est également concerné. Il s'agit d'une plante qui est traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives faibles et transitoires. Cependant le millepertuis est un inducteur enzymatique. En majorant la synthèse et l'activité des cytochromes, cette plante augmente la métabolisation et l'élimination d'autres médicaments dont les médicaments immunosuppresseurs et diminuent l'efficacité de ceux-ci. Le millepertuis est contre-indiqué chez le patient transplanté rénal.

Le patient devra informer les différents professionnels de santé qu'il pourra rencontrer (médecins, pharmaciens, dentistes...) qu'il a bénéficié d'une transplantation rénale et qu'un traitement immunosuppresseur lui a été prescrit. En effet de nombreux autres médicaments peuvent interagir avec son traitement.

## Fiche 4 : L'automédication

### Qu'est-ce que l'automédication ?

Certains médicaments sont disponibles en vente libre dans les pharmacies.

L'automédication consiste à prendre un médicament sans avoir une ordonnance d'un professionnel de santé (médecin, dentiste, sage-femme).

### Pourquoi cela me concerne-t-il ?

Certains médicaments sont déconseillés après une greffe rénale en raison de leurs effets indésirables sur le rein ou parce qu'ils peuvent interagir avec votre traitement anti-rejet.

### Quels sont les médicaments concernés ?

**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale**, utilisés pour les douleurs ou pour la fièvre, sont **contre-indiqués** car ils sont toxiques pour le rein. Ce sont les médicaments contenant de l'**acide acétylsalicylique à forte dose**, de l'**ibuprofène**, du **kétoprofène** ou du **dexkétoprofène**. Voici certaines des spécialités les plus courantes :



**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en gel ou en pommade** contenant de l'**ibuprofène**, du **diclofénac** ou de l'**acide niflumique** ne sont pas contre-indiqués mais leur **utilisation doit être la plus courte possible**. Voici les spécialités les plus courantes :



Le **millepertuis** utilisé dans les états dépressifs légers à modérés est contre-indiqué car il réduit l'efficacité de votre traitement anti-rejet.

**Dans tous les cas, demander conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre un médicament.**

**D) Le suivi médical et biologique après la transplantation rénale [3, 22, 23, 24, 25, 33, 34, 55, 56, 57, 58]**

Suite à la transplantation, une surveillance médicale est instaurée. Elle a pour but de vérifier l'efficacité du traitement immunosuppresseur et sa tolérance mais aussi de détecter le plus rapidement possible les complications que nous avons abordées.

Au début, cette surveillance est très régulière, deux fois par semaine le premier mois suivant la transplantation. Puis cette surveillance s'espace dans le temps comme le montre la figure 8 :

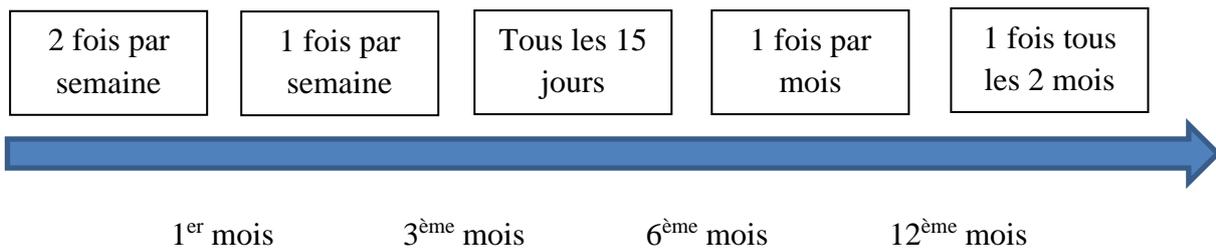


Figure 8 : Fréquence des examens de suivi après la transplantation rénale.

Les médicaments immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. De faibles différences de concentrations peuvent entraîner un sous dosage avec un risque d'inefficacité du traitement ou à l'inverse un sur dosage augmentant la toxicité du traitement (figure 9)

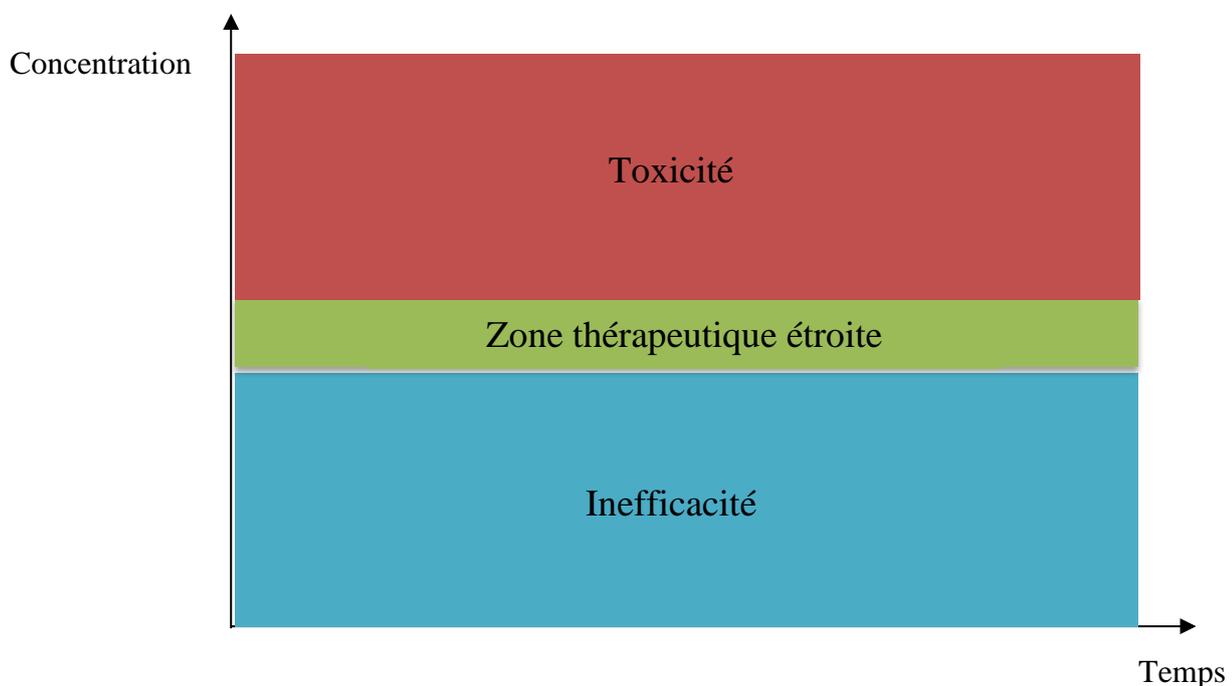


Figure 9 : Illustration d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

Par conséquent, un suivi par dosage des concentrations résiduelles dans le sang pour certains médicaments immunosuppresseurs est réalisé (ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus).

Ce dosage doit être effectué juste avant la prise suivante. Il faut donc informer le patient que le matin des dosages le médicament doit être pris après le prélèvement sanguin. En fonction des résultats, une adaptation posologique pourra être nécessaire.

D'autres examens sont également réalisés pour évaluer la tolérance du traitement immunosuppresseur :

- Sur le sang avec la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS).
- Sur le cœur et les vaisseaux sanguins avec la prise de la tension artérielle, la réalisation d'une glycémie, d'un bilan lipidique et le contrôle de l'indice de masse corporelle (IMC).
- Sur le rein avec le dosage de la créatinémie, l'estimation du DFG, la recherche de marqueurs d'atteinte rénale et la réalisation d'une bandelette urinaire et d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) si le résultat est positif.
- Sur le foie avec le dosage des transaminases (ALAT et ASAT) et des gamma-GT.
- Un suivi carcinologique comprenant entre autres une visite annuelle chez un dermatologue.
- La recherche d'une éventuelle infection.
- Un suivi osseux avec notamment le dosage de la calcémie et de la phosphatémie.
- Un ionogramme sanguin (sodium, potassium, chlore, bicarbonates...)

Il est aussi important pour le patient transplanté de connaître les signes d'alertes qui doivent l'amener à voir rapidement son médecin afin de réagir au plus vite. Le tableau XXIII présente les signes d'alertes.

Fièvre supérieur à 38,5°C
Douleur ou tension au niveau du greffon
Diminution de la quantité des urines
Présence de sang dans les urines
Brûlures urinaires
Prise de poids brutal
Œdèmes des membres inférieurs
Augmentation de la tension artérielle

Tableau XXIII : Les signes d'alertes. [56, 58]

## Fiche 5 : Le suivi après la transplantation rénale

### Pourquoi instaure-t-on une surveillance ?

Une surveillance est nécessaire après la transplantation pour vérifier à la fois **l'efficacité de votre traitement** anti-rejet ainsi que la **tolérance de celui-ci**.

Cette surveillance se fait grâce à des **examens cliniques** et des **examens biologiques**. Ces derniers consistent en des prises de sang ou des analyses d'urines le plus souvent réalisées dans votre centre de transplantation.

La fréquence des prélèvements est variable en fonction de l'ancienneté de la greffe et des recommandations du centre de transplantation.

### Le dosage des médicaments anti-rejet.

Les médicaments anti-rejet sont dosés pour vérifier qu'ils sont en **quantité suffisante dans votre organisme**.

Des taux trop bas vous expose au risque de rejet. À l'inverse des taux trop haut expose à un risque de toxicité.

Ces dosages dans le sang se font avant la prise du matin. Vous devez prendre votre médicament une fois la prise de sang réalisée.

### L'Evaluation de la fonction rénale.

Le bon fonctionnement du rein se mesure par le taux de **créatinine** dans le sang. Une élévation de la créatinine nécessite d'en rechercher la cause.

La recherche d'une **protéinurie** (présence de protéine dans les urines) et d'une **hématurie** (présence de sang dans les urines) permet de dépister une atteinte rénale.

### L'Evaluation de votre tolérance au traitement.

Divers examens sont réalisés afin de votre tolérance au traitement et **vérifier l'absence de toxicité** avec notamment

- Une numération formule sanguine (NFS) donnant le nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.
- La mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang) pour vérifier l'absence de diabète.
- Un bilan lipidique afin de vérifier si le taux de graisses dans le sang n'est pas trop élevé.
- Un bilan osseux par le dosage du calcium et du phosphore.

## Fiche 6 : Les signes d'alertes

**Il est nécessaire de consulter votre médecin si vous avez un des signes suivants**

Fièvre supérieur à  
38,5°C

Douleurs au  
niveau du greffon

Diminution de la  
quantité des urines

Présence de sang  
dans les urines

Brûlures urinaires

Prise de poids

Gonflement des  
membres  
inférieurs

Augmentation de  
la tension  
artérielle



## **E) La protection solaire [3, 59, 60, 61, 62, 63, 64]**

Nous avons vu précédemment que les patients sous traitement immunosuppresseurs étaient plus à risque de développer un cancer. Les cancers cutanés sont particulièrement fréquents et la prévention repose sur des mesures de photoprotection et sur des examens dermatologiques réguliers, au moins une fois par an.

- Le rayonnement solaire

Le rayonnement solaire est composé, entre autres de rayons ultraviolets B (rayons UVB) et de rayons ultraviolets A (rayons UVA). Les rayons UVB sont responsables des coups de soleil tandis que les rayons UVA sont responsables du vieillissement prématuré de la peau.

Ces deux types de rayons exercent un rôle dans l'apparition des cancers de la peau. Il est donc nécessaire d'informer le patient transplanté rénal sur les règles de protection solaire.

- Les règles de protection solaire

La meilleure protection solaire est vestimentaire : les vêtements stoppent le mieux les rayons ultraviolets. Il est recommandé de porter des vêtements limitant les parties découvertes du corps, même légers comme un T-shirt, un pantacourt, des lunettes avec protection latérale protégeant des UVA et des UVB et un chapeau pour protéger l'ensemble de la tête.

Il faut éviter de s'exposer au soleil au milieu de la journée entre onze heures et seize heures car c'est le moment où les rayons solaires sont les plus intenses. Il faut rechercher l'ombre.

L'utilisation d'un parasol est recommandé mais attention car il ne protège pas intégralement des rayons du soleil. En effet le sable, la neige et l'eau peuvent réfléchir plus de la moitié des rayons du soleil sur votre peau.

L'utilisation d'un produit de protection solaire est également recommandée. C'est un produit destiné à être appliqué sur la peau pour la protéger du rayonnement ultraviolet en absorbant et/ou en réfléchissant ce rayonnement. Il se présente sous différentes formes : crèmes, huiles, gel, lait spray ou stick.

Il faut être prudent sur le choix du produit de protection solaire. En effet tous les produits ne présente pas le même Sun Protection Factor (SPF) ou facteur de protection solaire (FPS) aux UVB. Le tableau suivant liste les différents SPF et le degré de protection.

Degré de protection	Sun Protection Factor (SPF)
Faible protection	SPF entre 6 et 10
Protection moyenne	SPF entre 15 et 25
Haute protection	SPF entre 30 et 50
Très haute protection	SPF 50+

Tableau XXIV : Les différents SPF des produits de protection solaire. [60]

En plus du SPF, ces produits doivent assurer une protection contre les UVA minimale, équivalente à un tiers du SPF.

Chez le patient transplanté rénal il est recommandé d'utiliser un produit de protection solaire ayant au minimum un SPF à 50 et d'appliquer régulièrement une quantité suffisante de produit.

Le pharmacien d'officine doit rappeler la bonne utilisation d'un produit de protection solaire :

- Il doit être appliqué sur toutes les surfaces du corps qui sont découvertes et en quantité suffisante. Ne pas oublier certaines parties du corps (pieds, mains, nuque, dos, oreilles...).
- L'application doit être renouvelée toutes les 2 heures.
- L'application doit être renouvelée après chaque baignade.

Attention, un produit de protection solaire, même avec un SPF élevé, ne filtre pas la totalité des rayonnements ultraviolets. Il ne faut pas prolonger l'exposition au soleil sous prétexte qu'un produit de protection solaire a été appliqué.

Il est déconseillé d'avoir recours à des séances d'UV en cabine de bronzage. En effet, selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), le risque de cancer de la peau lié au bronzage artificiel est avéré.

- Les phototypes de peau

Un phototype clair est un facteur de risque de sensibilité aux UV. Plus la peau est claire, plus il est nécessaire de se protéger du soleil. Le tableau suivant liste les différents phototypes :

Phototype	Caractéristiques	Réaction au soleil
Phototype I	Peau très blanche. Cheveux blonds ou roux. Yeux bleus/verts.	Ne bronze pas au soleil. Attrape très facilement des coups de soleil.
Phototype II	Peau claire. Cheveux blonds roux ou châains. Yeux verts/marron.	Bronze peu au soleil. Attrape facilement des coups de soleil.
Phototype III	Peau moyennement claire. Cheveux châains ou bruns. Yeux marron.	Bronze progressivement. Attrape occasionnellement des coups de soleil.
Phototype IV	Peau mate. Cheveux bruns ou noirs. Yeux marron/noirs.	Bronze facilement. Attrape peu de coups de soleil.
Phototype V	Peau très mate. Cheveux noirs. Yeux noirs.	Bronze vite Attrape très rarement des coups de soleil.
Phototype VI	Peau noire. Cheveux noirs. Yeux noirs.	N'attrape jamais de coups de soleil.

Tableau XXV : La description des différents phototypes. [59]

- L'auto-examen de la peau

L'auto-examen de la peau permet de détecter précocement un cancer cutané. Il est donc nécessaire que les patients connaissent son déroulement et pratiquent cet examen. Toute lésion suspecte doit amener le patient à consulter le médecin qui orientera si besoin vers le dermatologue qui confirmera ou non la présence d'un cancer cutané.

L'auto-examen de la peau peut être réalisé tous les trois mois et se déroule en trois temps :

- L'examen direct : le patient complètement nu observe la paume de ses mains et de ses pieds, ses ongles, ses doigts, les espaces entre ses doigts, ses bras et ses avant bras ainsi que ses jambes et ses cuisses.
- L'examen avec miroir en pied : le patient se place devant un miroir en pied vertical et devra examiner sa peau de haut en bas. Il devra tourner vers le miroir le côté gauche puis le côté droit de son corps.
- L'examen avec un miroir à la main : le patient pourra s'aider d'un miroir à la main pour observer les zones non accessible à l'œil nu (l'arrière des jambes, le cou, le dos, les fesses, les organes génitaux et le cuir chevelu). Le conjoint peut éventuellement aider le patient.

Le patient doit appliquer la règle ABCDE (figure 10) afin d'identifier une lésion suspecte :

- **A comme asymétrie.** La lésion à une forme asymétrique. Elle est ni ronde ni ovale.
- **B comme bord.** La lésion présente des bords irréguliers.
- **C comme couleur.** La lésion a une couleur inhomogène (noir, brun, rouge, gris, blanc).
- **D comme diamètre.** La lésion à un diamètre supérieur à six millimètres.
- **E comme évolution.** La lésion évolue au cours du temps. L'aspect, la taille, la couleur et/ou l'épaisseur évoluent. Il est possible de prendre en photo les grains de beauté afin de pouvoir les comparer et observer une possible évolution.

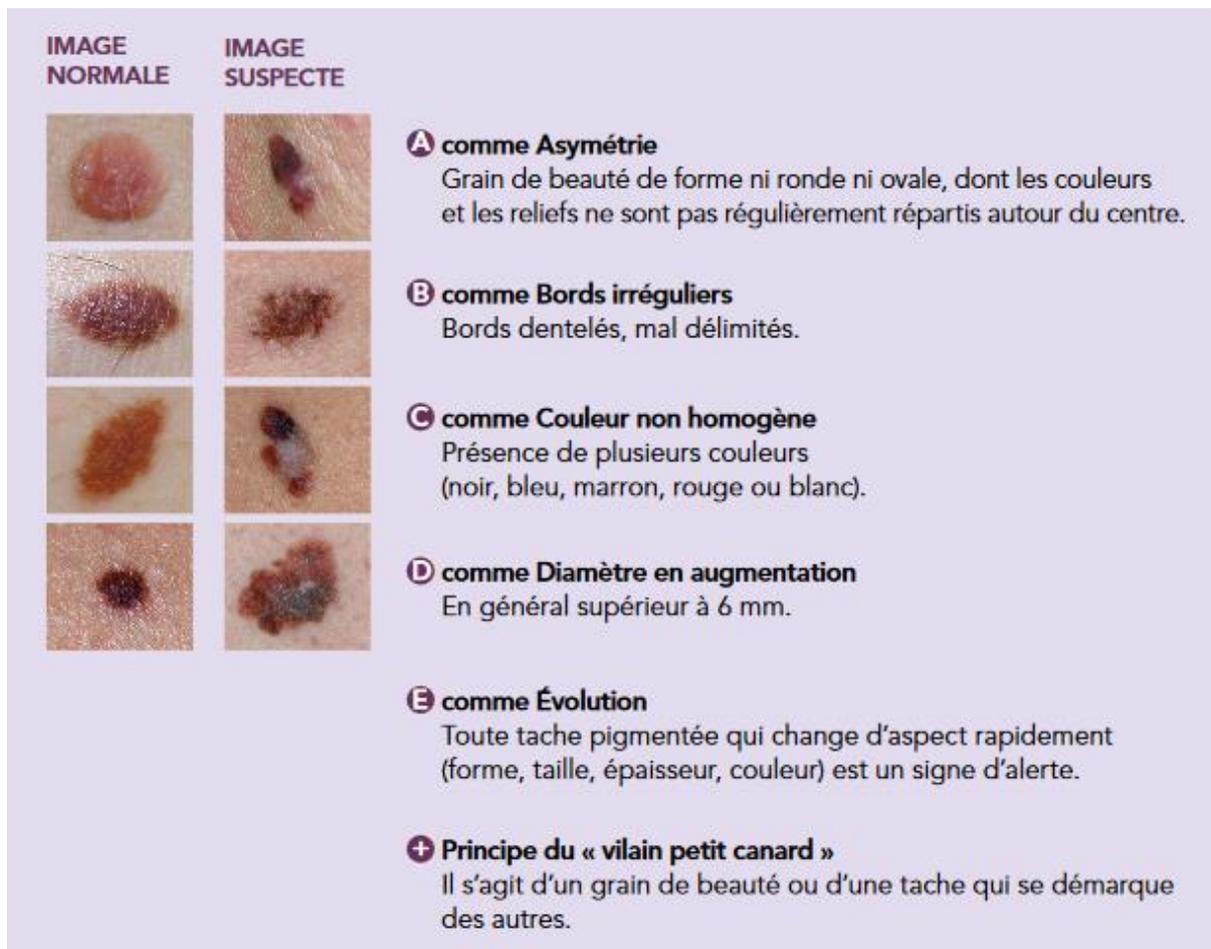


Figure 10 : Illustration de la règle ABCDE (illustration extraite de la source 63).

## Fiche 7 : La protection solaire

### Pourquoi doit-on se protéger du soleil après la transplantation ?

Après la transplantation, le médecin vous a prescrit un traitement immunosuppresseur afin d'éviter que votre organisme rejette votre greffon. Ce traitement entraîne un certain nombre d'effets indésirables et vous êtes plus à risque de développer un cancer cutané. La prévention passe par une protection solaire.

### Comment se protéger du soleil ?

Par des méthodes physiques



- Porter des **vêtements couvrant** même légers comme un t-shirt et un pantacourt ainsi que des lunettes de soleil et un chapeau.
- Utiliser un **parasol**. Attention le parasol ne protège pas intégralement du soleil.
- Éviter l'exposition solaire entre **11h et 16h** (horaire d'été).

Par l'application d'un produit de protection solaire



- Choisir un **produit de protection solaire** ayant une haute protection (SPF 50) ou une très haute protection (SPF 50+).
- Appliquer le produit sur **toutes les parties du corps** qui sont découvertes.
- Ce produit doit être appliqué toutes les **2 heures** et après chaque **baignade**.

### Examiner votre peau

Vous pouvez examiner votre peau tous les 3 mois afin de vérifier l'absence ou la présence d'un grain de beauté suspect. Pour ce faire vous pouvez vous aider de la règle ABCDE.

- A pour **asymétrie**. Le grain de beauté n'est ni rond, ni ovale.
- B pour **bords irréguliers**. Le grain de beauté à un contour irrégulier.
- C pour **couleur**. Le grain de beauté présente différentes couleurs.
- D pour **diamètre**. Le grain de beauté à un diamètre supérieur à 6 millimètres.
- E pour **évolution**. Le grain de beauté change au cours du temps.

Dans tous les cas, vous devez voir un dermatologue au moins **une fois par an**.

## **F) Les règles diététiques [3, 56, 57, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]**

La transplantation rénale améliore la qualité de vie des patients. Fini les séances de dialyse et les restrictions qui en découlent. Cependant si la transplantation permet de retrouver une certaine liberté alimentaire, une alimentation variée et équilibrée reste nécessaire pour éviter une prise de poids excessive, pour limiter les déséquilibres métaboliques induits par les traitements immunosuppresseurs, pour diminuer les risques cardiovasculaires et pour préserver la fonction rénale. Elle consiste à privilégier les légumes, les fruits, les féculents, les poissons, les volailles et à limiter la consommation de produits salés, sucrés et gras.

Rappelons que le patient ne doit pas consommer de pamplemousse car celui-ci interagit avec le traitement immunosuppresseur en inhibant le cytochrome 3A4. La carambole et la grenade interagissent également avec son traitement et sont à bannir.

- Une alimentation contrôlée en sel

Les glucocorticoïdes utilisés en prévention et en traitement du rejet de greffe ont de nombreux effets indésirables. Ils favorisent notamment la rétention d'eau et de sel pouvant entraîner la formation d'œdèmes et l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle. L'alimentation doit donc être contrôlée en sel.

Pour cela il faut limiter la consommation des aliments les plus riches en sel, comme la charcuterie, les chips, les biscuits apéritifs, certains fromages, les plats cuisinés, les pizzas, les quiches, les sauces et les viennoiseries. Pour donner du goût aux plats, le patient pourra utiliser des épices et/ou des fines herbes.

- Une alimentation contrôlée en sucres

De nombreux immunosuppresseurs peuvent entraîner une hyperglycémie. Cette dernière favorise l'apparition d'un surpoids pouvant évoluer vers l'obésité, un diabète de type 2, la survenue de certaines maladies cardiovasculaires et même de certains cancers. L'alimentation doit donc être contrôlée en glucides sans les supprimer puisque notre organisme a besoin de glucose pour fonctionner.

Pour cela il faut limiter la consommation des glucides simples, notamment les boissons sucrées, le miel, les confitures, les confiseries, les viennoiseries, les gâteaux, les glaces et les yaourts aux fruits et privilégier les glucides complexes : les féculents et les légumes. Les fruits bien que sucrés sont riches en vitamines, en minéraux et en fibres et peuvent être consommés (un à deux par jour) de préférence à la fin d'un repas.

- Une alimentation contrôlée en graisses

Les médicaments immunosuppresseurs peuvent entraîner des perturbations lipidiques. Les patients peuvent développer une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie, voire les deux à la fois, ce qui peut nécessiter la prescription d'un traitement médicamenteux.

Au niveau de l'alimentation, il faut limiter la consommation des aliments contenant des acides gras saturés. Leur consommation en excès favorise les maladies cardiovasculaires. On peut citer la charcuterie, le beurre, le fromage, la crème fraîche, les viennoiseries, les pâtisseries, les biscuits, les produits frits ou panés ou l'huile de palme.

Il faut privilégier la consommation d'aliments contenant des acides gras insaturés. On peut citer les viandes maigres, certaines huiles (l'huile d'olive, l'huile de colza ou l'huile de noix) et les poissons. Ces derniers contiennent des acides gras oméga 3 polyinsaturés ayant un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, voire de certains cancers. Il est recommandé d'en consommer deux fois par semaine.

Enfin certains modes de cuissons limitent l'ajout de matières grasses comme la cuisson en papillote ou la cuisson vapeur.

- Ne pas négliger les apports en protéines et en calcium

Le calcium est essentiel pour les os. Il faut manger trois produits laitiers par jour (lait, yaourt ou fromage). Attention les fromages à pâte dure sont gras et certains fromages sont salés. Les viandes, les volailles, les poissons et les œufs sont riches en protéines. Il est recommandé d'en consommer deux fois par jour.

- Bien s'hydrater

Contrairement à la dialyse où il y a des contraintes de limitation de boissons, après la transplantation il faut s'hydrater et boire 1,5 litre à 2 litres d'eau par jour.

- La prévention du risque infectieux

En raison du traitement immunosuppresseur, les patients transplantés sont plus sensibles aux infections bactériennes, virales et parasitaires. Or il est possible de contracter des infections via des aliments contaminés. On peut citer la salmonellose, la toxoplasmose, la listériose ou encore l'hépatite E. Ces infections peuvent être graves chez les personnes immunodéprimées. Il est donc nécessaire de prendre des précautions pour ne pas contracter ces infections avec l'alimentation.

- Toujours se laver les mains avant de faire la cuisine mais aussi après.
- Toujours se laver les mains avant de manger.
- Préparer les aliments sur un plan de travail propre.

- Vérifier les dates de péremption des aliments.
- Bien laver les fruits et les légumes à l'eau claire.
- La consommation de viandes crues, de poissons crus ou fumés, de produits laitiers au lait cru, d'œufs crus et de produits carnés crus type charcuterie est fortement déconseillée. Bien cuire la viande et les poissons avant de les consommer.
- Ne pas rompre la chaîne du froid : les aliments frais ne doivent pas rester à température ambiante.
- Nettoyer et désinfecter le réfrigérateur régulièrement.

## Fiche 8 : L'alimentation après la transplantation rénale

Plus qu'une interdiction d'aliments, il est essentiel de suivre une alimentation équilibrée, variée et répartie en limitant les aliments les plus gras, salés et sucrés et en privilégiant les viandes maigres, les poissons, les légumes, les fruits et les féculents. Des règles diététiques doivent être mises en place et adaptées à chaque patient avec l'aide du médecin et du diététicien.

### Une alimentation contrôlée en sel

- Pourquoi ?

La cortisone provoque une rétention d'eau et de sel entraînant l'apparition d'œdèmes et d'une hypertension artérielle.

- Comment ?

Limiter la consommation des aliments les plus riches en sel (charcuterie, chips, biscuits apéritifs, fromages, plats cuisinés, pizzas, quiches, sauces et viennoiseries).

Eviter de rajouter du sel dans vos plats. Vous pouvez utiliser des aromates ou des épices pour rehausser le goût des aliments.



### Une alimentation contrôlée en sucres

- Pourquoi ?

Les médicaments anti-rejet augmentent le taux de sucre dans votre sang ce qui peut entraîner une prise de poids.

- Comment ?

Limiter la consommation de produits sucrés entre les repas (sodas, glaces, viennoiseries, pâtisseries, confiseries, miel, et confitures).

Les fruits sont sucrés mais sont riches en vitamines, en minéraux et en fibres. Vous pouvez en consommer 2 par jour. Le pamplemousse est cependant à bannir car il interagit avec votre traitement.

Il est important de consommer des légumes et des féculents.

### Une alimentation contrôlée en graisses

- Pourquoi ?

Les médicaments anti rejet augmentent les taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang entraînant des maladies cardiovasculaires.

- Comment ?

Limiter la consommation des aliments contenant des acides gras saturés (charcuterie, beurre, fromage, crème fraîche, viennoiseries, pâtisseries, biscuits, et huile de palme).

Préférez les cuissons limitant l'ajout de matières grasses (cuisson vapeur, cuisson en papillote).

## Fiche 9 : Conseils d'hygiène afin d'éviter de contracter une infection via l'alimentation

Le traitement immunosuppresseur que vous prenez pour éviter le rejet de votre greffon vous rend plus sensible aux infections bactériennes, virales et parasitaires et ce particulièrement dans les six mois suivant la transplantation ou l'immunosuppression est la plus forte. Ainsi certaines règles d'hygiène doivent être appliquées pour qu'alimentation ne rime pas avec infection.

### Conseils d'hygiène

-  Toujours se laver les mains avant de faire la cuisine mais aussi après.
-  Toujours se laver les mains avant de manger.
-  Préparer les aliments sur un plan de travail propre.
-  Vérifier les dates de péremption des aliments
-  Bien laver les fruits et les légumes à l'eau claire.
-  La consommation de viandes crues, de poissons crus ou fumés, de produits laitiers au lait cru, d'œufs crus et de produits carnés crus type charcuterie est fortement déconseillée. Bien cuire la viande et les poissons avant de les consommer.
-  Ne pas rompre la chaîne du froid : les aliments frais ne doivent pas rester à température ambiante.
-  Nettoyer et désinfecter le réfrigérateur régulièrement.

## G) Les activités sportives après la transplantation [3, 57, 72, 73, 74, 75, 76]

- Pourquoi pratiquer une activité physique ?

La pratique d'une activité physique régulière est vivement conseillée après la transplantation. En effet elle a de nombreux bénéfices sur la santé :

- Elle réduit les risques de développer une pathologie cardiovasculaire et /ou un diabète de type 2.
- Elle permet d'éviter une prise de poids importante.
- Elle réduit la tension artérielle.
- Elle prévient certains cancers (sein, côlon, prostate).
- Elle améliore les fonctions cognitives.
- Elle réduit les symptômes dépressifs et anxieux et améliore le sommeil.

La pratique d'une activité physique permet d'améliorer la qualité de vie des personnes transplantées.

- Que définit-on par activité physique ?

L'activité physique se définit comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du métabolisme de repos. L'activité physique est beaucoup plus large que la pratique d'un sport. Elle comprend :

- Les activités physiques de la vie quotidienne comme les déplacements actifs (marcher, faire du vélo, monter les escaliers...), les activités domestiques (les tâches ménagères, faire ses courses, bricoler, jardiner...) et les activités professionnelles ou scolaires.
- L'exercice physique. Il s'agit d'une activité physique planifiée, structurée, répétitive et visant à améliorer ou à maintenir une ou plusieurs composantes de la condition physique. Elle peut se pratiquer seul ou en groupe.
- Le sport ou l'activité sportive. C'est une forme particulière d'activité physique où les participants adhèrent à un ensemble commun de règles et d'objectifs bien définis (marche nordique, cyclisme, natation, football...).

L'activité physique comporte 4 niveaux d'intensité différents

- L'activité physique d'intensité faible. La personne est active mais elle n'est pas essoufflée et elle ne transpire pas (*par exemple : promener son chien*).
- L'activité physique d'intensité modérée. La personne est légèrement essoufflée et transpire légèrement mais peut participer à une conversation (*par exemple : monter lentement des escaliers*).
- L'activité physique d'intensité élevée. La personne est essoufflée, transpire beaucoup et peut difficilement participer à une conversation (*par exemple : monter rapidement des escaliers*).

- L'activité physique d'intensité très élevée. Cela recouvre la pratique du sport à haut niveau. La personne est très essoufflée, transpire abondamment et la conversation est impossible.

Selon l'OMS, il est conseillé de pratiquer au minimum, par semaine, en 3 à 5 jours, 2h30 d'activité physique d'intensité au moins modérée ou 1h30 d'activité physique d'intensité élevée par semaine en 3 séances. L'activité physique peut être réalisée en une seule fois ou en plusieurs fois au cours de la journée.

- Quels sont les activités physiques recommandées chez le patient transplanté rénal

Pendant les trois premiers mois suivant la transplantation, il faut éviter de faire des efforts intenses, de porter des charges lourdes et de jardiner.

Par la suite les activités physiques de la vie quotidienne en particulier les déplacements actifs comme la marche, le vélo ou monter les escaliers sont à privilégier. Elles sont généralement d'intensité modérée, sans risque et ont une bonne observance sur le long terme. L'important est que l'activité physique pratiquée soit adaptée à l'état de santé du patient.

Les transplantés peuvent également pratiquer un sport. Les sports recommandés sont les sports d'endurance comme le cyclisme, la marche, la randonnée, le jogging, la natation, l'aviron, le canoë-kayak, le golf, le tennis, le tennis de table ou encore le badminton. Le sport en compétition doit être encadré par une équipe médicale.

Avant de se baigner ou de pratiquer la natation il faut attendre que la plaie soit cicatrisée, ce qui peut durer jusqu'à 6 mois. Il n'est pas recommandé de se baigner dans les lacs et les étangs car l'eau est stagnante. La baignade en piscine et en mer est possible.

- Quels sont les activités physiques déconseillées chez le patient transplanté rénal

Le greffon est situé à la face antérieure de l'abdomen, il est donc sensible aux chocs. Il est donc déconseillé de pratiquer un sport où il y a un risque de chocs :

- Les sports de combats : boxe, lutte, judo, karaté, aikido.
- Les sports de contact : football, rugby, basket-ball, handball, hockey, water-polo.
- Les sports où il y a des risques de chutes : équitation, motocross, cyclocross
- La musculation avec les lourdes charges. Il est cependant possible de pratiquer des exercices de musculation avec des charges légères.
- Les sports nécessitant un effort important comme le sprint.

Dans tous les cas, un encadrement médical est nécessaire si le patient transplanté veut pratiquer un de ces sports en compétition. Par exemple, Mr Jonah LOMU a pratiqué le rugby en compétition après une transplantation rénale.

## Fiche 10 : Les activités physiques

### Les bienfaits de pratiquer une activité physique.

Bouger et dépenser de l'énergie contribuent au maintien d'une bonne santé. Ce principe est valable pour tous y compris chez les **transplantés**.

Bouger réduit les risques de développer une pathologie cardiaque, d'être en surpoids, réduit la tension artérielle et renforce le moral.

### Des activités physiques accessibles à tous.

Nul besoin de s'inscrire dans un club de sport ou de s'entraîner comme un athlète pour bouger. Voici des exemples d'activités physiques simples :

- Marcher trente minutes par jour.
- Prendre les escaliers à la place de l'ascenseur.
- Promener son chien.
- Faire du vélo.
- S'occuper de son jardin.
- Faire du bricolage.
- Faire les courses.
- Faire de la natation (possible 6 mois après la greffe).



### Pour les plus sportifs d'entre vous

Il est possible de pratiquer un sport et même de participer à des compétitions. Cependant votre greffon est vulnérable aux chocs. Il est donc déconseillé de pratiquer un sport ou il y a des risques de chocs comme :

- Les sports de combats : boxe, lutte, judo, karaté, aikido.
- Les sports de contact : football, rugby, basket-ball, handball, hockey, water-polo.
- Les sports ou il y a des risque de chutes : l'équitation, le motocross.
- La musculation avec les lourdes charges. Il est cependant possible de pratiquer des exercices de musculation avec des charges légères.
- Les sports nécessitant un effort important comme le sprint.

## H) La vaccination chez le patient transplanté [57, 77, 78, 79, 80]

Le patient transplanté prend un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet du greffon. Ce traitement diminue ses défenses immunitaires et le rend vulnérable aux infections. Il est donc important qu'il soit à jour dans ses vaccinations. En effet, malgré le traitement immunosuppresseur, le patient produit toujours des anticorps.

Cependant certains vaccins sont contre-indiqués après la transplantation. En effet il existe deux catégories de vaccins : les vaccins inactivés ou inertes et les vaccins vivants atténués.

Les vaccins inactivés ou inertes sont des vaccins ayant perdu tout leur pouvoir infectant. On distingue les vaccins entiers contenant les corps bactériens ou les particules virales préalablement inactivés et les vaccins sous unitaires contenant des antigènes ou des toxines désactivés.

Ces vaccins ne sont pas contre-indiqués après la transplantation. La vaccination est possible à partir du sixième mois après la transplantation.

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents infectieux atténués créant une infection à minima. Ces vaccins peuvent, chez le patient transplanté rénal, induire une maladie infectieuse vaccinale pouvant être très sévère. De ce fait les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués après la transplantation. Il est donc impossible de vacciner le patient transplanté contre :

- La dengue.
- La fièvre jaune.
- La rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR).
- La varicelle.
- Le zona.
- La tuberculose (BCG).

En revanche il est possible de réaliser ces vaccins avant la transplantation rénale. Il est donc important que le patient soit à jour dans ses vaccins avant la transplantation.

De plus le patient peut suivre certaines règles d'hygiène pour prévenir la survenue d'infections. Tout d'abord, il est important d'avoir une bonne hygiène corporelle. La toilette doit être quotidienne avec un lavage de mains régulier. En cas de plaies, il faut bien nettoyer et désinfecter la plaie. Il est important que le patient se brosse soigneusement les dents afin d'éviter les infections dentaires. Il doit, si possible, éviter les contacts avec des personnes susceptibles d'être infectées. Enfin au niveau du domicile, il faut nettoyer et désinfecter régulièrement les sanitaires.

Le tableau suivant liste les principaux vaccins inactivés ou inertes pouvant être réalisés chez le patient transplanté selon les recommandations de 2019 :

Les vaccins inactivés ou inertes		
	Vaccins recommandés	Schéma de vaccination
Vaccins entiers	Grippe	Une dose chaque année
	Hépatite A	Une dose suivie d'un rappel six mois plus tard
	Poliomyélite	<u>Nourrissons et enfants jusqu'à 13 ans</u> Primovaccination à l'âge de 2 mois, 4 mois et 11 mois. Rappel à 6 ans et 11 ans.
Vaccins sous unitaire	<u>Toxine inactivé</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diphtérie</li> <li>• Tétanos</li> </ul>	<u>Adulte</u> Une dose de vaccin à l'âge de 25 ans, puis un rappel tous les vingt ans jusqu'à l'âge de 65 ans puis un rappel tous les dix ans.
	<u>Protéines</u> Coqueluche acellulaire	Une dose de vaccin à l'âge de 25 ans, puis un rappel tous les vingt ans jusqu'à l'âge de 65 ans puis un rappel tous les dix ans.
	<u>Antigènes capsulaires polysidiques</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningocoque C</li> <li>• Méningocoque A, C, Y et W135</li> <li>• Pneumocoque</li> </ul>	<u>Méningocoque C.</u> Nourrissons : une dose à l'âge de 5 mois et un rappel à l'âge de 12 mois. Enfants, adolescents et adultes jusqu'à 24 ans inclus : une dose.  <u>Méningocoque A, C, Y et W135</u> Nécessaire pour voyager dans certains pays d'Afrique. Une injection  <u>Pneumocoque</u> Trois doses de vaccin 13-valent à l'âge de 2, 4 et 11 mois.
	Hépatite B	<u>Nourrissons</u> Trois doses à l'âge de 2 mois, 4 mois et 11 mois.  <u>Adultes, adolescents et enfants</u> Une injection suivie d'un rappel 1 mois plus tard puis 6 mois plus tard.
	Papillomavirus humain (HPV)	Chez les jeunes filles entre 11 et 19 ans. Schéma d'injection en trois doses.

Tableau XXVI : Les vaccins inactivés ou inertes

## Fiche 11 : La vaccination après la transplantation rénale

### Mieux vaut prévenir que guérir.

Comme tous les transplantés, vous prenez un traitement pour prévenir le rejet du greffon. Ce traitement vous expose un peu plus aux risques d'infections.

Certaines infections peuvent être évitées si vous êtes à jour dans vos vaccins. Il est donc important, lors de vos visites chez le médecin, de vérifier ou vous en êtes dans vos vaccins.

### Les vaccins à réaliser après la transplantation.

La vaccination pourra être envisagée à partir du sixième mois après la transplantation. Les vaccins suivants doivent être réalisés :

- Le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTP).
- Le vaccin contre la grippe à réaliser tous les ans
- Le vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B.

### Pourquoi faut-il être à jour de ses vaccins avant la transplantation ?

Certains vaccins sont contre-indiqués après la transplantation. Il est impossible d'utiliser les vaccins vivants atténués et de vacciner contre la varicelle, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune et la tuberculose.

Ces vaccins vivants, mêmes atténués, peuvent entraîner des complications. Cependant ils peuvent être réalisés avant la transplantation d'où la nécessité d'être à jour de ses vaccins avant la transplantation.

### N'oubliez pas les mesures d'hygiène permettant d'éviter certaines infections

-  Lavage soigneux des mains.
-  Précautions alimentaires : laver les fruits et les légumes à l'eau claire, bien cuire les aliments.
-  Évitez les contacts avec des personnes susceptibles d'être infectées.
-  Prenez soin de votre peau et de vos dents.

## I) Les voyages [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87]

Un patient transplanté peut effectuer des voyages. En effet, l'objectif de la transplantation est d'améliorer la qualité de vie des patients et permettre à ces derniers de retrouver une vie « normale ». Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les patients transplantés doivent prendre un traitement immunosuppresseur et une surveillance médicale doit être mise en place. Par conséquent il est nécessaire de planifier et de préparer le voyage pour qu'il se déroule dans les meilleures conditions. Il faut attendre un an après la transplantation avant d'organiser un voyage.

Tout d'abord il est nécessaire d'être à jour dans ses vaccins, surtout que certaines vaccinations sont obligatoires si on veut se rendre dans certains pays. Il est donc conseillé de prévoir une consultation avec le médecin suffisamment à l'avance pour faire le point. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués après la transplantation or, pour voyager dans certains pays, il faut être vacciné contre la fièvre jaune. En principe il est déconseillé pour un patient transplanté de se rendre dans un pays où il existe un risque de contracter la fièvre jaune, mais si celui-ci doit ou veut absolument se rendre dans un tel pays, un certificat médical expliquant cette contre-indication sera nécessaire.

Il faut également prévoir un stock de médicaments suffisant pour la durée du voyage. Il est possible de demander auprès de la caisse d'assurance maladie une autorisation de délivrance d'un traitement pour six mois. En plus du traitement habituel, il est conseillé de préparer une trousse à pharmacie pour traiter les maladies et les blessures pouvant survenir lors de ce voyage. Il n'existe pas de trousse à pharmacie type mais elle pourrait comporter :

- Un médicament antalgique et antipyrétique pour soulager une douleur et faire baisser la fièvre comme le paracétamol. Pas d'AINS car ils sont néphrotoxiques.
- Un antiseptique et du matériel pour désinfecter une plaie comme des compresses stériles, du sérum physiologique, des pansements, des sutures adhésives, du coton, des ciseaux et une pince à épiler.
- En cas de diarrhée, un soluté de réhydratation orale (SRO) et un anti-diarrhéique. Attention ce dernier ne doit pas être utilisé si la diarrhée est sanglante ou si le patient présente de la fièvre.
- Un désinfectant de l'eau, comme l'hydroclonazone. Il faut utiliser un comprimé pour désinfecter un litre d'eau et le laisser agir pendant une heure minimum.
- Une solution hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains.
- Un médicament antispasmodique pour soulager les maux de ventre comme le phloroglucinol.
- Un produit de protection solaire pour se protéger du soleil ainsi qu'une crème pour les brûlures type Biafine®.

Le patient doit également vérifier la couverture, le plafond maximal de la prise en charge et la validité de son contrat d'assistance et de son assurance maladie avant le départ.

Dans certains pays sévit le paludisme. C'est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium* transmis à l'homme via un vecteur. La prévention du paludisme repose d'une part sur la protection contre les piqûres de moustiques et, d'autre part, dans des situations de risque élevé, sur la chimioprophylaxie antipaludique.

Pour se protéger des piqûres de moustiques, le patient dormira la nuit sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide et se protégera le jour via l'utilisation d'un répulsif cutané. Ce dernier est composé d'une substance éloignant les insectes. Il devra être appliqué sur toutes les parties du corps découvertes. La durée de la protection varie entre quatre et huit heures selon le produit. Il est possible d'utiliser un produit de protection solaire et un répulsif cutané mais il faut d'abord appliquer la crème solaire et attendre vingt minutes avant d'appliquer le répulsif cutané. Les vêtements peuvent également être imprégnés d'insecticide par spray ou par trempage.

Un traitement préventif peut également être prescrit par le médecin. Il est important de bien expliquer ce traitement au patient, car il devra être poursuivi même après avoir quitté le pays. Si le patient a voyagé récemment et a de la fièvre, il doit immédiatement voir son médecin car toute fièvre au retour des tropiques doit être considérée comme pouvant être d'origine palustre. Le tableau suivant liste les médicaments utilisés pour prévenir le paludisme.

Médicaments	Durée du traitement	Contre-indications
Atovaquone-proguanil (Malarone®)	Le traitement doit débuter 24 ou 48 heures avant l'arrivée en zone d'endémie. Il doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et une semaine après avoir quitté le pays.	Ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.
Chloroquine (Nivaquine®)	Le traitement doit commencer le jour du départ. Il doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et quatre semaines après avoir quitté le pays.	Ce traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une rétinopathie. Il ne faut pas associer ce médicament avec la dompéridone, le citalopram et l'escitalopram car il y a un risque majoré de torsade de pointe. Attention ce médicament peut augmenter la concentration sanguine de la ciclosporine ainsi que la créatinémie.
Chloroquine-proguanil (Savarine®)	Le traitement doit commencer la veille du départ. Il doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et quatre semaines après avoir quitté le pays.	Ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Il est aussi contre-indiqué chez les patients dialysés, chez les patients

		présentant une rétinopathie et chez les enfants de moins de 15 ans.
Doxycycline (Doxypalu®)	Le traitement doit commencer la veille du départ. Il doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et quatre semaines après avoir quitté le pays. Il ne faut pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise du médicament pour éviter les ulcérations œsophagiennes.	Ce traitement est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans car il y a un risque de coloration permanente des dents et chez la femme enceinte. Attention ce médicament est photosensibilisant.
Méfloquine (Lariam®)	Pour vérifier la tolérance du médicament, le traitement doit être pris 10 jours avant le départ puis 3 jours avant le départ. Il doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et trois semaines après avoir quitté le pays. Il faut éviter de pratiquer la plongée	Ce traitement est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles neuropsychiques, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et chez les patients présentant des antécédents de convulsions. Il ne faut pas associer ce médicament avec l'acide valproïque et le valpromide.

Tableau XXVII : Médicaments utilisés pour la chimioprophylaxie du paludisme.

Nous avons vu précédemment que le patient transplanté rénal doit se protéger du soleil car il est plus à risque de développer un cancer. Il doit se protéger via le port de vêtements et l'utilisation d'un produit de protection solaire.

En plus des conseils d'hygiène que nous avons abordés dans la partie les règles diététiques, il est recommandé de ne consommer que de l'eau en bouteille capsulée ou de l'eau rendue potable par l'utilisation d'un désinfectant de l'eau comme l'hydroclonazone, et ce pour éviter de contracter la turista ou diarrhée du voyageur. En cas de diarrhée, il est important de se réhydrater.

Enfin, pendant le voyage, il est important que le patient garde sur lui ses médicaments pour ne pas les perdre. Il doit également avoir son ordonnance avec lui. Pour les voyages où il y a jusqu'à trois heures de décalage horaire, les patients peuvent régler leur montre à l'heure du pays et prendre les médicaments aux horaires habituels à l'heure du pays où le patient se trouve. Au-delà de trois heures de décalage horaire, le médecin pourra, s'il le juge nécessaire, adapter les heures de prises des médicaments.

## Fiche 12 : Les voyages

### Avant le départ, préparez votre voyage

Prévoyez une consultation avec votre médecin suffisamment à l'avance. Lors de cette consultation, le médecin :

- Vous communiquera certains renseignements importants.
- Vérifiera si vous êtes à jour dans vos vaccins.
- Selon le pays ou vous comptez vous rendre, vous prescrira un traitement préventif du paludisme.

Prévoyez un stock de médicaments suffisant pour la durée du séjour.

Préparez une trousse à pharmacie contenant des traitements utiles en cas de besoin : un antalgique, un antiseptique, du matériel pour désinfecter une plaie (compresses stériles, coton, sutures adhésives, pansements, sérum physiologique), un soluté de réhydratation orale, un anti-diarrhéique, un décontaminant de l'eau, une crème solaire... N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien.

### Pendant le voyage : évitez d'éventuels désagréments

Lors de vos voyages en avion, gardez vos médicaments et votre ordonnance sur vous dans vos bagages à main pour éviter de les perdre.

Mettez votre montre à l'heure du pays. Vous prendrez vos médicaments aux horaires habituels à l'heure du pays ou vous vous trouvez.

N'oubliez pas de vous protéger du soleil via le port de vêtements légers et par l'utilisation d'un produit de protection solaire.

Protégez-vous des piqûres de moustiques en utilisant un répulsif cutané et une moustiquaire. N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien.

Pour éviter de contracter la diarrhée du voyageur, faites attention à l'eau et aux aliments que vous consommez. Préférez l'eau en bouteille capsulée, évitez les glaçons, consommez des aliments bien cuits, pelez et lavez les fruits et les légumes vous-mêmes et lavez-vous les mains régulièrement.

### Après le voyage : surveillez l'apparition d'une fièvre

Certains traitements préventif du paludisme doivent être poursuivis, même une fois le voyage terminé, jusqu'à 4 semaines.

Si vous avez de la fièvre et que vous avez voyagé récemment, il est impératif de consulter immédiatement votre médecin.

# **Conclusion**

La transplantation rénale a révolutionné la prise en charge de la maladie rénale chronique qui était auparavant mortelle. Ce traitement de suppléance apporte de meilleurs résultats en termes de qualité de vie, d'espérance de vie et est moins onéreux que la dialyse.

Le traitement post-transplantation comporte en général trois médicaments immunosuppresseurs afin d'éviter le rejet du greffon. Ce traitement entraîne un certain nombre d'effets indésirables. L'immunosuppression générée par le traitement favorise les infections notamment par les agents pathogènes opportunistes. Ces derniers peuvent entraîner des infections sévères chez le sujet immunodéprimé. L'immunosuppression prolongée est également responsable du développement anormalement fréquent de tumeurs et en particulier les cancers cutanés. Enfin les médicaments immunosuppresseurs peuvent entraîner une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie à l'origine de complications cardiovasculaires. Pour éviter la survenue de ces complications des traitements préventifs sont prescrits. Le patient transplanté doit également observer des mesures hygiéno-diététiques.

L'éducation thérapeutique du patient à un rôle important. En effet, le traitement est nécessaire pour que la transplantation soit une réussite. L'adhésion du patient à ce traitement est donc primordiale. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de faire acquérir aux patients les connaissances et les compétences nécessaires en l'informant sur la maladie, la transplantation, ses traitements et les règles hygiéno-diététiques. Le pharmacien à sa place dans l'éducation thérapeutique du patient de par ses connaissances sur les médicaments. Les fiches réalisées dans cette thèse peuvent constituer une aide dans l'acquisition, par le patient transplanté, des connaissances et des compétences nécessaires à son autonomie.

## Bibliographie

- [1] S.H Nguyen, A-C Allin-Pfister. Manuel d'anatomie et de physiologie. 5ème édition. Les fondamentaux. 2010. 422p.
- [2] E.N.Marieb, K.Hoehn. Anatomie et physiologie humaine. 9ème édition. Pearson France. 2014. 1300p.
- [3] P Jungers, D Joly, N.K Man, C Legendre. L'insuffisance rénale chronique : Prévention et traitement. 4ème édition. Médecine Sciences Publications. 2011. 320p.
- [4] Agence de la biomédecine. Rapport annuel REIN 2015. Disponible sur : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2015.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf). Dernière consultation le 02/04/2018.
- [5] M Olmer. Vivre avec une maladie des reins, tome 1, la maladie rénale chronique. 3ème édition. LIEN. 2007. 82p.
- [6] Association française d'urologie. Diététique de l'insuffisant rénal chronique. Disponible sur : <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/dietetique-de-linsuffisant-renal-chronique.html>. Dernière consultation le 04/04/2018.
- [7] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Septembre 2004. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC\\_2006\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_rap.pdf). Dernière consultation le 08/04/2018.
- [8] Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Maladie Rénale chronique de l'adulte. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf). Dernière consultation le 08/04/2018
- [9] M Olmer. Vivre avec une maladie des reins, tome 2, la dialyse, la transplantation rénale. 3ème édition. LIEN. 2007. 76p.
- [10] France Rein. La dialyse péritonéale fiche pratique 36. Mars 2017 Disponible sur : <https://www.francerein.org/files/MEDIAS/Fiches%20pratiques/MEDICAL/36-fiche-pratique-france-rein-la-dialyse-peritoneale.pdf>. Dernière consultation le 12/04/2018.
- [11] Haute Autorité de Santé. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Octobre 2014. Disponible sur :

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/argumentaire\\_irct\\_vf\\_2014-11-06\\_19-21-13\\_876.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/argumentaire_irct_vf_2014-11-06_19-21-13_876.pdf). Dernière consultation le 14/04/2018.

[12] Renaloo Association de patients, maladies rénales, greffe, dialyse. Travailler avec la dialyse ou la greffe, un défi? Avril 2015. Disponible sur : <http://www.renaloo.com/images/stories/documents/enquetes-travail/Dossier%20de%20presse%20-%20Malades%20chroniques%20et%20emploi%20-%20Renaloo.pdf>. Dernière consultation le 14/04/2018.

[13] Haute autorité de santé. Greffe rénale : assurer un accès équitable à la liste d'attente. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2576220/fr/greffe-renale-assurer-un-acces-equitable-a-la-liste-d-attente](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2576220/fr/greffe-renale-assurer-un-acces-equitable-a-la-liste-d-attente). Dernière consultation le 01/05/2018.

[14] Agence de la biomédecine. Greffe rénale à partir d'un donneur vivant. Disponible sur : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dossierdepressedvi2016\\_vdef.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dossierdepressedvi2016_vdef.pdf). Dernière consultation le 01/05/2018.

[15] Agence de la biomédecine. Quelles sont les conditions pour donner de son vivant ? Disponible sur : <https://www.dondorganes.fr/questions/110/quelles-sont-les-conditions-pour-donner-de-son-vivant>. Dernière consultation le 01/05/2018

[16] Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, Rioufol C. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. Pharm Clin 2013 ; 32(4) : 201-18 doi:10.1684/jpc.2013.0266

[17] Inserm. Origines et mécanismes du rejet aigu et hyperaigu. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=7>. Dernière consultation le 01/05/2018.

[18] Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2016. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/sommaire-organes.htm>. Dernière consultation le 01/05/2018.

[19] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Thymoglobuline®. Mis à jour le : 06/12/2016. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62850870&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>. Dernière consultation le 16/08/2018.

[20] Résumé des Caractéristiques du Produit Simulect®. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133420/anx\\_133420\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133420/anx_133420_fr.pdf). Dernière consultation le 16/08/2018.

- [21] Collège National de Pharmacologie Médicale. Immunosuppresseurs : Les points essentiels. Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [22] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Néoral®. Mis à jour le : 27/11/2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63094408&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [23] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Prograf®. Mis à jour le : 20/06/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68330403&typedoc=R>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [24] Résumé des Caractéristiques du Produit Advagraf®. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160616135242/anx\\_135242\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160616135242/anx_135242_fr.pdf). Dernière consultation le 16/08/2018.
- [25] Résumé des caractéristiques du produit Modigraf®. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135349/anx\\_135349\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135349/anx_135349_fr.pdf). Dernière consultation le 16/08/2018.
- [26] Résumé des caractéristiques du produit Envarsus®. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170411137656/anx\\_137656\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170411137656/anx_137656_fr.pdf). Dernière consultation le 16/04/2019.
- [27] Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoïdes : Les points essentiels. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [28] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Cortancyl®. Mis à jour le : 19/04/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60118715&typedoc=R>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [29] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Solupred®. Mis à jour le : 23/02/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62002809&typedoc=R>. Dernière consultation le 16/08/2018.
- [30] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Imurel®. Mis à jour le : 28/03/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60118715&typedoc=R>.

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64841852&typedoc=R](http://publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64841852&typedoc=R). Dernière consultation le 16/08/2018.

[31] Résumé des Caractéristiques du Produit Cellcept®. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180312140384/anx\\_140384\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180312140384/anx_140384_fr.pdf). Dernière consultation le 16/08/2018.

[32] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Myfortic®. Mis à jour le : 01/06/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69678277&typedoc=R>. Dernière consultation le 16/08/2018.

[33] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Certican®. Mis à jour le : 27/01/2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64299095&typedoc=R>. Dernière consultation le 16/08/2018.

[34] Résumé des Caractéristiques du Produit Rapamune®. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180802141846/anx\\_141846\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180802141846/anx_141846_fr.pdf). Dernière consultation le 16/08/2018

[35] Haute Autorité de Santé. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/argumentaire\\_cm\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/argumentaire_cm_vd.pdf). Dernière consultation le 20/08/2018.

[36] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Bactrim fort®. Mis à jour le : 20/12/2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64121235&typedoc=R>. Dernière consultation le 20/08/2018.

[37] Moal MC. Tumeurs solides après transplantation rénale. Néphrologie & Thérapeutique. 2008. Volume 4, Supplément 3. Pages S214-S217.

[38] Traitements immunosuppresseurs. Quels risques de cancer après transplantation ? Disponible sur : [http://www.dhu-oncogreffe.com/wp-content/uploads/2014/09/Cancer-du-transplant%C3%A9\\_progreffe-octobre-2013.pdf](http://www.dhu-oncogreffe.com/wp-content/uploads/2014/09/Cancer-du-transplant%C3%A9_progreffe-octobre-2013.pdf). Dernière consultation le 20/08/2018.

[39] La Lettre d'ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale) en néphrologie. Tabac et Insuffisance rénale (IR) : Quels risques et quelles solutions ? 15 septembre 2011. Disponible sur : <http://www.sfndt.org/sn/PDF/epr/ICAR/2011-09.pdf>. Dernière consultation le 27/04/2019.

[40] Collège National de Pharmacologie Médicale. Interactions médicamenteuses. Les points essentiels. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>. Dernière consultation le 22/08/2018

[41] Interactions médicamenteuses. Info traitement numéro 211. Janvier - Février 2012. Disponible sur : [http://doc.hubsante.org/opac/doc\\_num.php?explnum\\_id=12714](http://doc.hubsante.org/opac/doc_num.php?explnum_id=12714). Dernière consultation le 22/08/2018.

[42] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Interactions médicamenteuses et cytochromes. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1). Dernière consultation le 25/08/2018.

[43] Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour : Mars 2018. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf). Dernière consultation le 25/08/2018.

[44] Résumé des Caractéristiques du Produit arkogelules millepertuis. Mis à jour le : 06/09/2004. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0143845.htm>. Dernière consultation le 25/08/2018.

[45] Caduceus Express. La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses. Septembre 2011. Disponible sur : [https://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2011-06\\_Logo\\_P-Glycoproteine\\_F.pdf](https://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/C2011-06_Logo_P-Glycoproteine_F.pdf). Dernière consultation le 25/08/2018.

[46] Collège National de Pharmacologie Médicale. Transport PgP. Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/98-transport-pgp>. Dernière consultation le 25/08/2018.

[47] M Hourmant. Service de Néphrologie-immunologie clinique. Hôtel-Dieu. Nantes. La grossesse après transplantation rénale. Disponible sur <http://soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2011/09-hourmant.pdf>. Dernière consultation le 27/08/2018.

[48] Haute Autorité de Santé. L'éducation thérapeutique du patient en 15 questions-réponses. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/questions\\_reponses\\_vvd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/questions_reponses_vvd.pdf). Dernière consultation le 03/09/2018.

[49] Haute Autorité de Santé. Recommandations. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. Disponible sur : <https://www.has->

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](http://sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf). Juin 2007. Dernière consultation le 03/09/2018.

[50] La revue semestrielle gratuite de la ligue rein et santé. Numéro spécial greffe II. Reins échos. N°12 mars 2012 - septembre 2012.

[51] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Juillet 2013. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf). Dernière consultation le 14/09/2018.

[52] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Ibufetum®. Mis à jour le : 28/10/2016. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60233913&typedoc=R>. Dernière consultation le 14/09/2018.

[53] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Voltarène Actigo 1%®. Mis à jour le : 29/05/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60851678&typedoc=R>. Dernière consultation le 14/09/2018.

[54] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Niflugel 2,5%®. Mis à jour le : 12/04/2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66022232&typedoc=R>. Dernière consultation le 14/09/2018.

[55] Le quotidien du médecin. Recommandation de la Haute Autorité de santé  
Le suivi partagé du transplanté rénal. Numéro 8468. Jeudi 27 novembre 2008. Page 5.

[56] Livret d'éducation thérapeutique des transplantations d'organes. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/403682-rg-14-rostaing.pdf>. Dernière consultation le 15/10/2018.

[57] Le guide du transplanté rénal. Les hôpitaux universitaires de Strasbourg. Disponible sur : [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/Guide\\_du\\_Transplante\\_Renal-1115.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/Guide_du_Transplante_Renal-1115.pdf). Dernière consultation le 15/10/2018.

[58] Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf). Novembre 2007. Dernière consultation le 15/10/2018.

[59] Institut National du Cancer. Mieux se protéger du soleil. Mise à jour le 12/06/2017. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques->

[de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protger-du-soleil](#). Dernière consultation le 10/11/2018.

[60] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Bon usage des produits de protection solaire - Messages clés. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/741fd6ae1f54ef8b33eab44193b193ad.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/741fd6ae1f54ef8b33eab44193b193ad.pdf). Dernière consultation le 10/11/2018.

[61] Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Risques solaires. Ce qu'il faut savoir pour que le soleil reste un plaisir. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1207.pdf>. Dernière consultation le 10/11/2018.

[62] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Cabines de bronzage : l'Anses rappelle le risque avéré de cancer de la peau. Actualité du 10/10/2018. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/cabines-de-bronzage-1%E2%80%99anses-rappelle-le-risque-av%C3%A9r%C3%A9-de-cancer-de-la-peau>. Dernière consultation le 10/11/2018.

[63] Détection précoce des cancers de la peau. Document à l'usage des médecins généralistes. Octobre 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1524070/fr/melanome-cutane-la-detection-precoce-est-essentielle](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1524070/fr/melanome-cutane-la-detection-precoce-est-essentielle). Dernière consultation le 10/11/2018.

[64] Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Mélanome cutané. Janvier 2012. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_melanome\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf). Dernière consultation le 10/11/2018.

[65] Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous. Septembre 2012. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/581.pdf>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[66] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Le sel : consommation et recommandations. Mis à jour le 24/01/2017. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/le-sel>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[67] Programme National Nutrition Santé. Les produits salés et le sel : à limiter. Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Reduire/Les-produits-sales-et-le-sel>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[68] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Sucres dans l'alimentation. Mis à jour le 21/02/2018. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[69] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Les lipides. Mis à jour le 21/02/2018. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[70] Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Produits gras, salés et sucrés : les entreprises et les pouvoirs publics s'engagent. Dossier de presse. Octobre 2009. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/dp/09/dp091102.pdf>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[71] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Les toxi-infections alimentaires collectives. Mis à jour le 23/06/2016. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-toxi-infections-alimentaires-collectives-tiac>. Dernière consultation le 16/02/2019.

[72] A Rhair, S Ait Faqih, Z Houmaid. Activité physique chez le greffé rénal. Néphrologie & Thérapeutique. Septembre 2014. Volume 10, Issue 5, Page 382.

[73] Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée. Place de l'activité physique adaptée à la suite d'une transplantation rénale. 29 juin 2017. Disponible sur : <https://www.sfp-apa.fr/actualites/blog-des-commissions-de-specialistes/place-de-l%E2%80%99activite-physique-adaptee-a-la-suite-d%E2%80%99une-transplantation-renale.html>. Dernière consultation le 05/02/2019.

[74] Programme National Nutrition Santé. Bouger plus au quotidien. Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr/Bouger-Plus/Comment-bouger-plus/Bouger-plus-au-quotidien>. Dernière consultation 05/02/2019.

[75] Haute Autorité de Santé. Activité physique et sportive : un guide pour faciliter la prescription à tous les patients. 17 octobre 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/presse\\_dp\\_prescription\\_activite\\_physique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/presse_dp_prescription_activite_physique.pdf). Dernière consultation le 05/02/2019.

[76] Journal Le Monde. Le retour au rugby de Jonah LOMU après une greffe du rein inquiète le corps médical. 13 Janvier 2006. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/sport/article/2006/01/13/le-retour-au-rugby-de-jonah-lomu-apres-une-greffe-du-rein-inquiete-le-corps-medical\\_730445\\_3242.html](https://www.lemonde.fr/sport/article/2006/01/13/le-retour-au-rugby-de-jonah-lomu-apres-une-greffe-du-rein-inquiete-le-corps-medical_730445_3242.html). Dernière consultation le 18/04/2019.

[77] Santé publique France. Vaccination chez les adultes immunodéprimés. Juin 2015. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf>. Dernière consultation le 20/02/2019.

[78] Vaccination-info-service.fr. Vaccination et maladies chroniques. Personne transplantée. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Personne-transplantee>. Dernière consultation le 20/02/2019.

[79] Vaccination-info-service.fr. Aspects scientifiques. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques>. Dernière consultation le 20/02/2019

[80] Vaccination-info-service.fr. Calendrier simplifié des vaccinations. 2019. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier-vaccinal-2019.pdf>. Dernière consultation le 20/02/2019.

[81] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018 (à l'attention des professionnels de santé). Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>. Dernière consultation le 12/03/2019.

[82] Roche Pharma. Guide de voyage. Planifier un voyage et ses vacances après une greffe d'organe. Mars 2013. Disponible sur : [https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user\\_upload/Swisstransplant/Publikationen/Guide\\_de\\_voyage.pdf](https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Swisstransplant/Publikationen/Guide_de_voyage.pdf). Dernière consultation le 12/03/2019.

[83] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Malarone®. Mis à jour le : 03/07/2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61638010&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/03/2019.

[84] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Nivaquine®. Mis à jour le : 24/07/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/03/2019.

[85] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Savarine®. Mis à jour le 09/04/2015. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61006320&typedoc=R#RcpPremiereAutorisation>. Dernière consultation le 17/03/2019.

[86] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Doxypalu®. Mis à jour le 21/02/2018. Disponible sur : <http://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63307856&typedoc=R](http://publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63307856&typedoc=R). Dernière consultation le 17/03/2019.

[87] Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit Lariam®. Mis à jour le 18/10/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65999556&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/03/2019.

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6.

Annexe 2 : Exemple de plan de prise.

Annexe 3 : Exemple d'une fiche médicament.

Annexe 4 : Conduite à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements.

Annexe 5 : Fiche « Automédication ».

Annexe 6 : Fiche « Alimentation et plantes ».

Annexe 1 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6.

Cytochromes	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clozapine</li> <li>• Ropirinole</li> <li>• Méthadone</li> <li>• Théophylline</li> <li>• Caféine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluvoxamine</li> <li>• Énoxacine</li> <li>• Ciprofloxacine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Répaglinide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemfibrozil</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• Triméthoprim</li> </ul>	Millepertuis  Antiépileptiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazépine</li> <li>• Phénobarbital</li> <li>• Phénytoïne</li> <li>• Oxcarbazépine</li> </ul>
2C9	Antivitamines K <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarine</li> <li>• Acénocoumarol</li> <li>• Fluindione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miconazole</li> </ul>	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénytoïne</li> <li>• Diazépam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazole</li> <li>• Ticlopidine</li> </ul>	Antituberculeux <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicine</li> <li>• Rifabutine</li> </ul> Antirétroviraux <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éfavirenz</li> <li>• Nevirapine</li> </ul> Antifongique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Griséofulvine</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifène</li> <li>• Métoprolol</li> <li>• Flécaïnide</li> <li>• Propafénone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoxétine</li> <li>• Paroxétine</li> <li>• Bupropion</li> <li>• Quinidine</li> <li>• Terbinafine</li> <li>• Cinacalcet</li> </ul>	

Annexe 2 : Exemple de plan de prise.

Ceci n'est pas une ordonnance

**PLAN DE PRISE**

Nom :

Date :

	Médicament	<i>Avant petit déjeuner</i>	Petit déjeuner 	<i>Matinée</i>	Déjeuner 	<i>Après-midi</i>	Dîner 	<i>Soir</i>	Conseils de prise 
<b>PREVENTION DU REJET</b>									
<b>PREVENTION DES INFECTIONS</b>									
<b>CŒUR, TENSION</b>									
<b>PROTECTION DE L'ESTOMAC</b>									

- Pas de **pamplemousse** quelle qu'en soit la forme (fruit, jus,...)
- Pas de **millepertuis** (tisane,...)
- Se protéger du **soleil**
- Pas d'anti-inflammatoire non stéroïdien par voie orale

## Annexe 3 : Exemple d'une fiche médicament.

### Les médicaments immunosuppresseurs PROGRAF® (tacrolimus)



#### La Dénomination Commune Internationale :

Tacrolimus est la molécule active du médicament. Prograf® est le nom commercial. Il se présente sous forme de gélules de 0,5 mg, 1 mg et 5 mg.

#### A quoi ça sert ? Comment ça marche ?

Ce médicament va aider mon organisme à "accepter" l'organe transplanté en abaissant les défenses immunitaires. On parle de médicament "anti-rejet" ou immunosuppresseur.

#### Quand et comment prendre mon traitement ?

- Je dois prendre mon traitement en deux prises par jour, matin et soir, à 12 heures d'intervalle. Il est parfois difficile dans la vie courante, de respecter cet intervalle. Il peut être alors ramené à 11 heures.
- Il est recommandé de prendre le médicament 1 heure avant ou, 2 ou 3 heures après le repas à jeun. Là aussi, ce rythme peut s'avérer difficile à respecter. Il est alors autorisé de prendre le tacrolimus avant, pendant ou après le repas mais il faudra le faire toujours de la même façon par rapport aux repas, le matin et le soir.
- J'avale les gélules avec de l'eau.
- Je dois sortir les gélules de leur plaquette juste avant la prise.
- **Le jour de la consultation : je ne prends pas la dose du matin, je viens avec en consultation et je la prends après la prise de sang.**

#### Que faire si j'ai oublié une prise ou si je vomis ?

Je ne double pas la dose pour compenser l'oubli.

- Si je me rends compte de l'oubli dans les 6 heures qui suivent l'heure de prise habituelle : je prends la dose et je ne décale pas l'heure de la prochaine prise.
- Si l'oubli est supérieur à 6 heures : je saute la prise et je prends la suivante à l'heure habituelle.
- Si je vomis dans la ½ heure suivant une prise, je reprends une dose.

#### Les effets indésirables :

Ce médicament est généralement bien toléré. Néanmoins, peuvent survenir :

- Des tremblements
- Des diarrhées
- Un diabète
- Une toxicité rénale : pour cette raison, le taux du médicament dans le sang est contrôlé à chaque consultation et la dose est modifiée si besoin.

Si je suis inquiet ou gêné j'en parle en consultation ou je demande conseil à mon pharmacien.

#### Que dois-je savoir ?

- Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur, qui en abaissant mes défenses immunitaires, m'expose à un risque d'infection. Il existe aussi un risque de développer des cancers et il s'agit avant tout de cancers de la peau. Je dois donc limiter mon exposition au soleil et aux rayons UV et utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Médicaments et aliments à éviter car ils modifient les taux sanguins du tacrolimus:
  - Les produits à base de millepertuis (médicaments de phytothérapie)
  - Le pamplemousse sous toutes ses formes (fruit, jus, confiture...)
- Si je voyage :
  - Avant de partir, je n'oublie pas d'emporter mon traitement et mon ordonnance valide.
  - Il est impossible de me vacciner contre la fièvre jaune si je prends ce médicament, comme pour tout médicament immunosuppresseur. Je ne pourrai donc pas me rendre dans certains pays (Afrique surtout).

#### Conservation des médicaments :

Je conserve mon médicament dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

#### Si je désire une grossesse :

Le tacrolimus peut être poursuivi pendant une grossesse.

## MES MEDICAMENTS ANTI-REJET : CONDUITE A TENIR SI :

### OUBLI DE PRISE

Pour **CELLCEPT® - PROGRAF® - MYFORTIC® - NEORAL® - CERTICAN®** :

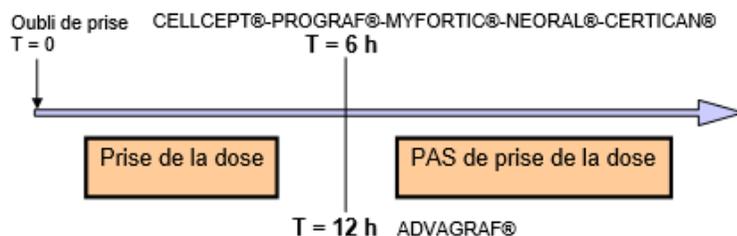
Je me rends compte de l'oubli :

- dans les **6 premières heures** après ma prise habituelle  
→ **PRISE DE LA DOSE HABITUELLE** le plus tôt possible
- au-delà des **6 premières heures** après ma prise habituelle  
→ **PAS DE PRISE DE LA DOSE**  
→ Prendre la dose suivante aux horaires habituels **sans jamais la doubler**

Pour **ADVAGRAF®** :

Je me rends compte de l'oubli :

- dans les **12 premières heures** après ma prise habituelle  
→ **PRISE DE LA DOSE HABITUELLE** le plus tôt possible
- au-delà les **12 premières heures** après sa prise habituelle  
→ **PAS DE PRISE DE LA DOSE**  
→ Prendre la dose suivante aux horaires habituels **sans jamais**



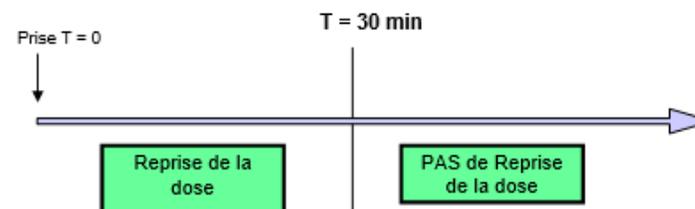
### VOMISSEMENTS

Si je vomis **dans les 30 minutes** après la prise de mon traitement anti-rejet

→ **REPRISE DE LA DOSE HABITUELLE** et surveillance

Si je vomis **au-delà de 30 minutes** après la prise de mon traitement anti-rejet

→ **PAS DE PRISE D'UNE NOUVELLE DOSE**  
→ Prendre la dose suivante aux horaires habituels sans jamais la doubler



Annexe 5 : Fiche « Automédication ».

**AUTOMEDICATION**

En cas de douleur ou de fièvre

voie orale

JE PEUX PRENDRE	JE NE PEUX PAS PRENDRE
<p><b>Paracétamol</b></p> <p>ALGODOL<sup>®</sup> CLARADOL<sup>®</sup> DAFALGAN<sup>®</sup> DOLIPRANE<sup>®</sup> DOLOKO<sup>®</sup> EFFERALGAN<sup>®</sup> PANADOL<sup>®</sup> PARACETAMOL<sup>®</sup> PARALYOC<sup>®</sup></p> <p>La dose maximale est de 1g toutes les 6 heures (soit 4g/jour)</p>	<p> <b>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments toxiques pour le rein.</b></p> <p><b>Aspirine à forte dose</b></p> <p>ASPEGIC<sup>®</sup> ASPIRINE DU RHONE<sup>®</sup> ASPIRINE PH8<sup>®</sup> ASPIRINE RCA<sup>®</sup> ASPIRINE MMF<sup>®</sup> ASPIRINE LFR<sup>®</sup> ASPIRINE UPSA<sup>®</sup> ASPIRINE VIT C<sup>®</sup> ASPRO<sup>®</sup>, ASPROACCEL<sup>®</sup> ALKA SELTZER<sup>®</sup> ACTRON<sup>®</sup> CEPHYL<sup>®</sup> ISOFEBRIL<sup>®</sup> METASPIRINE<sup>®</sup> NOVACETOL<sup>®</sup> SEDASPIR<sup>®</sup> UPFEN<sup>®</sup></p> <p><b>Kétoprofène</b></p> <p>TOPREC<sup>®</sup></p> <p><b>Diclofénac</b></p> <p>VOLTARENE<sup>®</sup></p>
	<p><b>Ibuprofène</b></p> <p>ADVIL<sup>®</sup>, ADVILCAPS<sup>®</sup> ADVILEFF<sup>®</sup> ADVILMED<sup>®</sup> ADVILTAB<sup>®</sup> ANTARENE<sup>®</sup> ERGIX<sup>®</sup> GELUFENE<sup>®</sup> HEMAGENE TAILLEUR<sup>®</sup> IBUTABS<sup>®</sup> IBUPROFENE<sup>®</sup> INTRALGIS<sup>®</sup> NUREFLEX<sup>®</sup>, NUROFEN<sup>®</sup> RHINADVIL<sup>®</sup>, RHINADVILTAB<sup>®</sup> RHINUREFLEX<sup>®</sup> SPEDIFEN<sup>®</sup> SPIFEN<sup>®</sup></p> <p><b>Indométacine</b></p> <p>INDOCIN<sup>®</sup> INDO PAED<sup>®</sup></p> <p><b>Dexkétoprofène</b></p> <p>KETESSE<sup>®</sup></p>

voie cutanée

A UTILISER AVEC PRECAUTION
<p>L'utilisation doit être signalée au médecin</p> <p><b>Ibuprofène en gel</b></p> <p>ADVIL GEL<sup>®</sup>, ANTRENE GEL<sup>®</sup>, CLIPTOL GEL<sup>®</sup>, DOLGIT GEL<sup>®</sup>, IBUPROFENE GEL<sup>®</sup>, TIBURON GEL<sup>®</sup>, IBUTOP<sup>®</sup>, INTRALGIS GEL<sup>®</sup>, NUROFEN GEL<sup>®</sup></p> <p><b>Diclofénac en gel</b></p> <p>COMPRALFENE GEL<sup>®</sup>, DICLOFENAC GEL<sup>®</sup>, DISPADOL GEL<sup>®</sup>, FLECTOR GEL ET TISSUGEL<sup>®</sup>, TENDOL GEL<sup>®</sup>, VOLTARENACTIGO<sup>®</sup>, VOLTARENE EMULGEL<sup>®</sup>, VOLTARENPLAST EMBLATRE<sup>®</sup>, XENID GEL<sup>®</sup></p> <p><b>Acide niflumique</b></p> <p>NIFLUGEL<sup>®</sup></p> <p><b>Piroxicam</b></p> <p>GELDENE<sup>®</sup></p> <p><b>Kétoprofène</b></p> <p>KETUM<sup>®</sup></p> <p>Préférer les gels qui ne contiennent pas d'anti inflammatoires et peuvent donc être utilisés : BAUME CUROMAL<sup>®</sup>, DERMEOL<sup>®</sup>, INONGAN<sup>®</sup>, REPARIL<sup>®</sup>, SYNTHOL<sup>®</sup></p>

## Annexe 6 : Fiche « Alimentation et plantes ».

ALIMENTATION ET PLANTES	
JE NE PEUX PAS CONSOMMER	JE PEUX CONSOMMER
<p><b>Le pamplemousse</b> sous toutes ses formes : fruit, jus, sirop, tisane et thé, rosé/pamplemousse</p> <p>Attention aux jus multi-fruits, soda (orangina®, schweppes agrumes®...) et aux salades de fruits : ils peuvent contenir du pamplemousse.</p> <p>→ Seuls les produits contenant un arôme <b>artificiel</b> de pamplemousse peuvent être consommés.</p> <p><b>Le millepertuis :</b> C'est une plante utilisée contre la dépression légère ou les troubles de l'humeur, sous forme de tisanes, solution buvable, gélules.</p>	<p><b>Tout le reste !!</b></p> <p><u>Cependant attention :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au sel, la restriction en sel est souvent nécessaire lors d'un traitement par corticoïdes (CORTANCYL® : prednisone, SOLUPRED® : prednisolone...)</li> <li>• au sucre : à consommer avec modération afin de limiter les risques d'apparition d'un diabète qui pourrait être associé à la prise de corticoïdes, Prograf® ou Advagraf®</li> </ul>



Interaction  
avec les  
médicaments  
contre le  
rejet

**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom – Prénoms : GINESTE Yannick**

**Titre de la thèse : Pharmacien et éducation thérapeutique : amélioration et élaboration de fiches conseils sur l'après greffe rénale en 2019**

---

**Résumé de la thèse :**

Si la transplantation rénale offre une meilleure qualité de vie que la dialyse, elle ne s'apparente pas à une guérison. En effet le patient transplanté devra prendre un traitement à vie afin d'éviter le rejet du greffon. Ce traitement est complexe et présente de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses nécessitant un suivi médical et biologique régulier. L'éducation thérapeutique du patient est donc essentielle. Elle a pour but d'aider le patient à acquérir ou à maintenir des compétences en l'informant sur sa maladie, ses traitements et les comportements liés à la santé et à la maladie afin d'améliorer son état et sa qualité de vie. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité, a son rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique du patient.

L'objectif de cette thèse d'exercice est de réaliser différentes fiches conseils à destination du patient transplanté rénal afin de l'aider à acquérir les informations et les compétences nécessaires à la gestion quotidienne de la transplantation et de ses traitements.

---

**MOTS CLÉS : TRANSPLANTATION RÉNALE, PHARMACIEN D'OFFICINE, ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT, FICHES CONSEILS**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Mme Elise VERRON, MCU de toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mr Alain PINEAU, PU-PH de toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Mme Dominique NAVAS-HOUSSAIS, MCU-PH de Santé publique-Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Mme Aurélie HOUZET-MEURETTE, néphrologue, CHU de Nantes**

---

**Adresse de l'auteur : 3 Rue Jean Philippe Rameau, 44220 Couëron**