



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**Prise en charge par le
pharmacien d'officine du
patient transplanté.**

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 avril 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Samuel MARCHAL**
né le 07 juillet 1982 à Verdun (55)

Membres du Jury

Président : M. Gérard CATAU, Maître de Conférences.

Juges : M. Benoît AVERLAND, Docteur en Médecine, Agence de la biomédecine.
M^{me} Evelyne DUFRENOY, Docteur en Pharmacie, Saulxures les Nancy (54).

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et Santé
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA	Physiologie
Gérald CATAU	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie
Adel FAIZ	Biophysique-accoustique

Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

*A Thérèse,
Tendres pensées...*

Je tiens à remercier tout particulièrement...

-  Monsieur Gérald Catau, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, mais aussi pour vos enseignements transmis pendant tout mon cursus.
-  Monsieur Benoît Averland, docteur en médecine, chef du service de régulation et d'appui Nord-est, Agence de la biomédecine, pour avoir accepté la direction de cette thèse, votre disponibilité, votre dynamisme lors de nos échanges et la manière dont vous avez su me motiver pour aboutir à ce travail.
-  Madame Evelyne Dufrenoy, docteur en pharmacie, pharmacien à Saulxures les Nancy, pour avoir accepté de participer à ce jury, votre confiance en moi, votre écoute, votre bonne humeur au quotidien, et tout ce que j'apprends à vos côtés.
-  Le professeur Marc Hazan, professeur de néphrologie, unité de néphrologie – transplantation, CHRU de Lille pour sa correction d'une partie de mon travail.
-  Papa et Maman, pour avoir toujours été présents, pour m'avoir toujours laissé faire mes choix, et sans qui je ne serai jamais arrivé jusqu'ici...pour tout ça et pour tout le reste.
-  Christelle, Cécile, Romain, Tonton, Mick, Michèle, Cricri, Roro et toute ma famille (pièces rapportées incluses !!) pour votre présence durant toutes ces années, les moments partagés, et pour tous ceux à venir.
-  Vincent, Laurine et Paul, en espérant que ce travail vous donnera quelques idées...

👉 Barbara, pour l'imitation du gyromitre à la Bu de droit, et pour être là quand Emilie pleure !

👉 Claire, pour tous ces petits à côté de pistes, cette « croûte » inoubliable (schliouppp'), ces éternuements à la Bu de droit, ton sens de l'orthographe et ta bonne humeur permanente... « ...qui m'gratte !!! »

👉 Claire, pour tous les trucs gores et trash que t'as pu faire chez moi...

👉 Gaby, pour être toi-même et me faire rire comme personne.

👉 Emilie, pour toutes les choses inintéressantes que t'as pu dire pendant ces années, pour ta naïveté touchante, pour ne jamais être bien loin quand je m'ennuie, et pour ton chalet dans les Alpes !!!

👉 Francouille, pour ces 8 mois en ta compagnie dans ce superbe pays qu'est Hayange...

👉 Méla, [Tchi Mischi] Méla... pour ces 3 mois passés à Mada, cet inoubliable stage, la découverte de ce fabuleux pays, et pour ces heures passées en TP TD avec Tifoune ! C'était bien !

👉 Romi, pour la persillade qui dure et dure encore et toujours ! Un jour...

👉 Tifoune, pour le gros poney, pour ces heures passées à refaire le monde, pour ta bonne humeur et ces fous rires en cours !

👉 Tous les gens rencontrés à la fac pendant ces années !

👉 Anne, Bo, Coco, Mathias, Mathilde, Meleu, Sandrine, Titi et tous ceux des années collège/lycée avec qui j'ai partagé tellement de choses !

↗ Aude, Aurélie, Christian, JR, Lilian, Yaya et tout le TC Saint Mihiel, pour toutes ces années passées sur le banc en plastique de la salle à se geler en hiver....

↗ Coralie, pour l'épisode de la salle tut', il y a bien longtemps maintenant.

↗ Stef' pour cette colloc' qui n'aura pas lieu ☺ ! (c'est mieux qu'une photo dans mon salon !)

↗ Messieurs et Mesdames Muller et Antoine, pour m'avoir accepté en stage et m'avoir appris tant de choses.

↗ Cath', Valou, Virginie, Sego, Anne-Claire, Damien, Amélie, Caro et tous mes anciens collègues pour le temps passé avec vous... toujours dans la bonne humeur et la profusion !

↗ Corine, malgré tout, sans toi, ses années n'auraient pas été aussi drôles...de quoi aurait-on parlé si t'avais pas été toi-même ???

↗ Anne-Laure, tu sais pourquoi...

↗ A tous mes professeurs.

↗ A tous ceux que j'ai oubliés et qui se reconnaîtront sans peine...Je pense à vous !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION :	4
PARTIE 1 : LE SYSTEME IMMUNITAIRE	5
1.1 ROLES DU SYSTEME IMMUNITAIRE :	5
1.2 FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE :	5
1.2.1 <i>Les réponses immunitaires non spécifiques :</i>	5
1.2.1.1 La phagocytose :	6
1.2.1.2 La cytotoxicité des cellules NK :	6
1.2.1.3 Les facteurs plasmatiques :	6
1.2.1.4 Le complément :	6
1.2.1.5 Les molécules antimicrobiennes :	7
1.2.1.6 Les interférons (IFN) :	7
1.2.2 <i>Les réponses immunitaires spécifiques :</i>	7
1.2.2.1 La réponse humorale :	8
1.2.2.2 La réponse à médiation cellulaire :	8
1.3 LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (CMH) OU SYSTEME HLA	9
1.3.1 <i>Historique :</i>	9
1.3.2 <i>Génétique du CMH :</i>	9
1.3.2.1 Organisation génomique :	9
1.3.2.2 Propriétés génétiques du CMH :	10
1.3.2.3 Transmission héréditaire des haplotypes et recombinaison :	11
1.3.3 <i>Les molécules du CMH :</i>	11
1.3.3.1 Les molécules de classe I du CMH :	11
1.3.3.1.1 Distribution cellulaire :	11
1.3.3.1.2 Nature des molécules exprimées :	11
1.3.3.1.3 Présentation des antigènes :	12
1.3.3.2 Les molécules de classe II du CMH :	12
1.3.3.2.1 Distribution cellulaire :	12
1.3.3.2.2 Nature des molécules exprimées :	12
1.3.3.2.3 Présentation des antigènes :	12
1.3.4 <i>Conclusion :</i>	13
PARTIE 2 : LE PATIENT TRANSPLANTE	14
2.1 LES GREFFES D'ORGANES :	14
2.1.1 <i>Historique :</i>	14
2.1.2 <i>Définition :</i>	16
2.1.3 <i>Indications des greffes d'organes :</i>	17
2.1.3.1 La greffe rénale :	17
2.1.3.2 La greffe hépatique:	18
2.1.3.3 La greffe pancréatique :	18
2.1.3.4 La greffe d'îlots de Langerhans :	19
2.1.3.5 La greffe intestinale :	20
2.1.3.6 La greffe cardiaque :	20
2.1.3.7 La greffe cardio-pulmonaire :	21
2.1.3.8 Greffe pulmonaire et bipulmonaire :	21
2.1.4 <i>Le rejet :</i>	22
2.1.4.1 Définition :	22
2.1.4.2 Les différents types de rejet :	22
2.1.4.3 Bases cellulaires du rejet de greffe- réaction allogénique :	24
2.1.4.4 Mécanismes immunologiques du rejet de greffe :	25
2.1.4.5 Rôle des cellules endothéliales :	25
2.2 PREVENTION DU REJET :	26
2.2.1 <i>Compatibilité HLA :</i>	26
2.2.2 <i>Bénéfices apportés par une bonne compatibilité HLA :</i>	27
2.2.3 <i>Traitements immunosuppresseurs :</i>	28
2.2.3.1 Les agents pharmacologiques :	29
2.2.3.1.1 Les antimétabolites :	29
2.2.3.1.2 Les corticostéroïdes :	34
2.2.3.1.3 Anticalcineurines :	38
2.2.3.1.4 Les inhibiteurs de la m-TOR :	47
2.2.3.2 Les immunosuppresseurs biologiques :	53

2.2.3.2.1	Sérum antilymphocytaire polyclonal :.....	53
2.2.3.2.2	Sérum antilymphocytaire monoclonal :.....	58
2.2.3.3	Protocoles d'immunosuppression :.....	64
PARTIE 3	: L'EDUCATION THERAPEUTIQUE	66
3.1	GENERALITES :	66
3.1.1	<i>Qu'est ce que l'éducation thérapeutique?</i>	66
3.1.2	<i>Les fondements de la réflexion :</i>	67
3.1.2.1	Des critères de qualité :	67
3.2	STRATEGIES ET PRINCIPE DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT :	68
3.2.1	<i>Une nouvelle stratégie de prise en charge des maladies chroniques :</i>	68
3.2.1.1	L'évaluation des pratiques professionnelles et de leur impact sur le patient :	70
3.2.2	<i>La recherche :</i>	70
3.3	LA FORMATION DES PROFESSIONNELS :	71
3.3.1	<i>Constat :</i>	71
3.3.2	<i>Les professionnels impliqués dans l'éducation thérapeutique du patient :</i>	71
3.3.3	<i>Formation des professionnels de santé à la méthodologie de l'éducation thérapeutique du patient :</i> 72	
3.3.4	<i>Compétences attendues des professionnels :</i>	72
3.4	ORGANISATION DU SYSTEME :	73
3.4.1	<i>Le champ concerné par l'éducation thérapeutique du patient :</i>	73
3.4.2	<i>Description des classes de patients définies en fonction de leurs besoins en termes d'éducation thérapeutique :</i>	74
3.4.3	<i>Les acteurs :</i>	76
3.4.4	<i>Organisation et accès à l'éducation :</i>	77
3.4.5	<i>Liens entre acteurs/structures et classes de patients :</i>	78
3.4.6	<i>Exemples d'organisation :</i>	78
3.5	QUELQUES PRINCIPES DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUES DU PATIENT TRANSPLANTE :	79
3.5.1	<i>Qui éduque-t-on ?</i>	79
3.5.2	<i>Quel sont les buts de l'éducation thérapeutique du patient transplanté ?</i>	80
3.5.3	<i>Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient transplanté :</i>	80
PARTIE 4	: LE CONSEIL OFFICINAL AU PATIENT TRANSPLANTE :.....	82
4.1	LE CONSEIL OFFICINAL :	82
4.1.1	<i>Définition :</i>	82
4.1.1.1	Le conseil avec prescription médicale :	82
4.1.1.2	Le conseil sans ordonnance :	84
4.1.1.2.1	Les différents types de conseils sans ordonnance :	84
4.1.1.3	Les avantages du conseil officinal.....	85
4.1.1.3.1	Le pharmacien : un professionnel soumis à un code de déontologie :.....	85
4.1.1.3.2	La proximité des officines et les horaires larges d'ouverture :	85
4.1.1.3.3	Une orientation sans retard vers le médecin lorsque cela s'avère nécessaire :	85
4.1.1.3.4	La valorisation du rôle du pharmacien :	86
4.1.1.4	Les « médicaments d'automédication ».....	86
4.1.1.4.1	Définition :	86
4.1.1.4.2	Les médicaments semi-éthiques ou remboursables :	87
4.1.1.5	Les « spécialités conseil »	87
4.1.1.5.1	Les médicaments déremboursés :	87
4.1.1.5.2	La médication familiale :	87
4.1.1.6	Le conseil officinal :	88
4.1.1.6.1	Quelques règles fondamentales :	88
4.1.1.6.2	Les pré-requis :	88
4.1.1.6.3	Déroulement :	89
4.1.1.7	Les limites du pharmacien :	90
4.1.1.7.1	L'exercice illégal de la médecine :	90
4.1.1.7.2	Responsabilités et conseils :	91
4.2	LE CONSEIL CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE :	93
4.2.1	<i>Les particularités du patient transplanté :</i>	93
4.2.1.1	Le patient transplanté : un patient poly médicamenté :	93
4.2.1.2	Le patient transplanté : un patient immunosupprimé :	94
4.2.2	<i>Les éléments de réflexion pour une délivrance sécurisée :</i>	94
4.2.2.1	Les interactions médicamenteuses :	94

TABLEAU 6 : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.	
(SOURCES : « THERIAQUE », « VIDAL »)	95
4.2.2.2 L'importance de l'observance chez le patient transplanté :	96
4.2.2.2.1 L'observance : un facteur délicat :	96
4.2.2.2.2 Quels sont les facteurs responsables de la non-observance ?	98
4.2.2.2.3 Quelques exemples de démarches pouvant améliorer l'observance :	98
4.3 MEDICATION OFFICINALE ET PATIENT TRANSPLANTE :	101
4.3.1 Patient transplanté et antalgie :	101
4.3.2 Patient transplanté et diarrhée :	104
4.3.3 Patient transplanté et constipation :	106
4.3.4 Patient transplanté et rhume :	108
4.3.5 Patient transplanté et fièvre :	110
4.3.6 Patient transplanté et lésion cutanée :	111
4.3.7 Patient transplanté et œil rouge :	111
4.3.8 Patient transplanté et fatigue :	113
4.3.9 Patient transplanté et toux sèche :	115
4.3.10 Patient transplanté et toux grasse :	117
4.4 QUESTIONS DIVERSES DU PATIENT TRANSPLANTE :	118
4.4.1 Patient transplanté et vaccination :	118
4.4.2 Patient transplanté et grossesse :	119
CONCLUSION	121

Introduction :

La transplantation d'organes ouvre des voies thérapeutiques longtemps considérées inaccessibles. Les progrès scientifiques et techniques accomplis depuis plusieurs décennies ont permis une réponse adaptée à de nombreuses pathologies longtemps incurables. Les évolutions technologiques et les connaissances médicales appellent incontestablement cette thérapeutique à se développer permettant aux patients d'améliorer considérablement leur espérance de vie.

La banalisation relative de cette thérapeutique soulève d'autres problématiques, notamment l'accompagnement et le traitement des pathologies inter-récurrentes des patients transplantés. En effet, de nombreux patients aujourd'hui se tournent vers les acteurs de santé de proximité, notamment les pharmaciens d'officine. Ce constat est appelé à se renforcer au cours de prochaines années.

Face à cette évolution, le pharmacien se doit de disposer de connaissances appropriées afin de répondre au plus juste aux demandes de ses patients transplantés. Il devra connaître le rôle et le fonctionnement du système immunitaire, sur les greffes et les phénomènes de rejet, ainsi que sur les différents traitements immunosuppresseurs.

Comme pour tout patient, le pharmacien d'officine a un rôle majeur dans l'éducation thérapeutique du patient transplanté. Il doit aussi assurer naturellement son rôle de conseiller, qu'il s'agisse de conseil autour d'une ordonnance ou non.

Cette étude s'articule autour de l'ensemble de ces approches concomitantes. Elle vise à apporter un éclairage sur les responsabilités du pharmacien d'officine et sur les réponses potentielles offertes aux problèmes « mineurs » rencontrés par les patients transplantés.

Cette approche pourrait constituer, pour partie, une réponse à l'engorgement prévisible à moyen ou long terme des centres de transplantation.

Partie 1 : Le système immunitaire

1.1 Rôles du système immunitaire :

Selon l'encyclopédie libre Wikipédia, le système immunitaire d'un organisme se définit comme étant : « un ensemble coordonné d'éléments qui permet de discriminer le « soi » du « non-soi ». Il agit comme un mécanisme de défense contre les agents pathogènes, tels que les virus, les bactéries, les parasites, les cellules cancéreuses, certaines particules ou molécules « étrangères » (dont certains poisons). Il est responsable du phénomène de rejet de greffe » [1]

Le système immunitaire a pour fonction d'assurer la protection de l'organisme contre certaines formes d'agressions. Il assure l'élimination de tout intrus comme les micro-organismes, ou de toute situation dangereuse comme une modification de ses propres composants : l'apparition de cellules cancéreuses. Cette fonction implique la capacité à identifier les intrus ou les cellules altérées et à mettre en place rapidement les mécanismes de défenses appropriés.

Par conséquent, l'organisme est capable de reconnaître les organismes étrangers agressifs, appelé antigènes, d'empêcher leur propagation et finalement de les éliminer. [2]

1.2 Fonctionnement du système immunitaire :

La réponse immunitaire de l'organisme à une substance étrangère, ou considérée comme telle met en jeu des moyens de défense spécifiques, dirigés contre la substance menaçant l'intégrité de l'organisme, et adaptés à sa nature : les effecteurs de la réponse immunitaire chargés de son élimination et qui peuvent être des molécules, les anticorps ou des cellules spécialisées dans l'exercice d'une fonction. Ceux-ci n'interviennent qu'en cas d'échec des mécanismes innés – l'immunité non spécifique – qui assure une première ligne de défense et la protection de l'organisme contre la majorité des agressions, quelle que soit leur nature : micro-organisme, particule inerte, substance de l'environnement.

1.2.1 Les réponses immunitaires non spécifiques :

Les cellules de l'immunité innée sont omniprésentes dans notre organisme et immédiatement prête à agir face à une situation dangereuse. Les mécanismes de défense mis en jeu sont toujours les mêmes. Ils sont mis en place directement et localement.

Elles reposent sur un ensemble intégré de systèmes de défenses cellulaires et moléculaires. Ils constituent souvent plusieurs lignes de défenses successives et interagissent avec l'immunité adaptative.

1.2.1.1 La phagocytose :

Elle se caractérise par l'internalisation de grosses particules dans des vacuoles appelées phagosomes, grâce à de nombreux mécanismes.

De nombreuses cellules de l'organisme sont douées de phagocytose :

- Monocytes
- Macrophages
- Cellules dendritiques
- Granulocytes
- Mastocytes
- Fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales.

1.2.1.2 La cytotoxicité des cellules NK :

Les cellules NK (natural killer) sont de grands lymphocytes dont la fonction est de tuer des cellules de l'organisme cancéreuses ou infectées par des virus.

Les cellules NK expriment un large panel de récepteurs leur permettant de détecter leurs cellules cibles et de contrôler leur activation.

Suite à leur activation, les cellules NK prolifèrent, sécrètent des cytokines et tuent leurs cibles.

1.2.1.3 Les facteurs plasmatiques :

Le plasma contient plusieurs protéines ayant des fonctions immunitaires. Il s'agit d'anciens systèmes de défense conservés qui ont toujours leur activité initiale.

On retrouve les PRR (pattern recognition receptor) solubles et les inhibiteurs de protéase.

1.2.1.4 Le complément :

Le système du complément est un ensemble de plus de 30 protéines plasmatiques et membranaires jouant un rôle essentiel dans l'élimination des micro-organismes. Il participe à l'opsonisation, à la réponse inflammatoire, à l'élimination des complexes « antigène-anticorps » et à la destruction des pathogènes.

1.2.1.5 Les molécules antimicrobiennes :

Les peptides antimicrobiens sont des polypeptides fortement microbicides. On les retrouve chez les organismes pluricellulaires, des plantes à l'homme. Le groupe le plus important est celui des défensines.

Les protéines sécrétées par les granulocytes et les mastocytes après reconnaissance des pathogènes dans les tissus infectés, ont de multiples activités antimicrobiennes et antiparasitaires.

1.2.1.6 Les interférons (IFN) :

Il existe deux types d'interférons : les interférons de type I (α et β) et de type II (γ).

Seuls ceux de type I ont un rôle dans l'immunité. Ils sont sécrétés par des cellules infectées par un virus et induisent un état de protection des cellules voisines non infectées. [3]

1.2.2 Les réponses immunitaires spécifiques :

Les moyens de défense non-spécifiques décrits précédemment, se révèlent le plus souvent efficaces. Mais dans certaines circonstances, ils sont mis en échec, c'est là qu'interviennent les réponses immunitaires spécifiques.

L'organisme répondra à l'agression en mettant en place un système de défense spécifique à l'antigène, c'est-à-dire dirigé exclusivement contre lui et adapté à sa nature par la production des effecteurs les plus performants dans une situation donnée : des anticorps dans la réponse humorale, ou des cellules dans le cas de la réponse cellulaire. Quel que soit le type de réponse, elle nécessitera la reconnaissance de l'antigène par des lymphocytes T.

Elle sera toujours initiée par l'interaction d'un lymphocyte T avec une cellule présentant l'antigène (CPA), le plus souvent une cellule dendritique ayant capturé l'antigène au niveau d'un tissu infecté. Cette coopération entre cellule dendritique et le lymphocyte T aboutit à la génération d'un clone de lymphocyte T helper (Th) effecteurs.

Ces lymphocytes Th organisent la réponse adaptative en activant les cellules effectrices de l'immunité.

1.2.2.1 La réponse humorale :

Les lymphocytes Th2, une fois activés, coopèrent avec les lymphocytes B de manière à générer une réponse humorale.

On peut la décomposer comme suit :

- Activation du lymphocyte T par la CPA
- Activation du lymphocyte Th2
- Reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte B
- Activation, multiplication et différenciation du lymphocyte B
- Sécrétion d'anticorps spécifique de l'antigène
- Migration des anticorps vers le tissu envahi
- Les anticorps inondent le tissu et contribuent à éliminer les micro-organismes

1.2.2.2 La réponse à médiation cellulaire :

Elle met en jeu plusieurs sous-populations de lymphocytes T doués de cytotoxicité appelés lymphocytes cytotoxiques LTc. Ils interviennent aussi contre les tumeurs et lors des rejets de greffes. Grâce à leur reconnaissance spécifique des cellules cibles, ils détruisent sélectivement les cellules atteintes tout en préservant les cellules saines. [3]

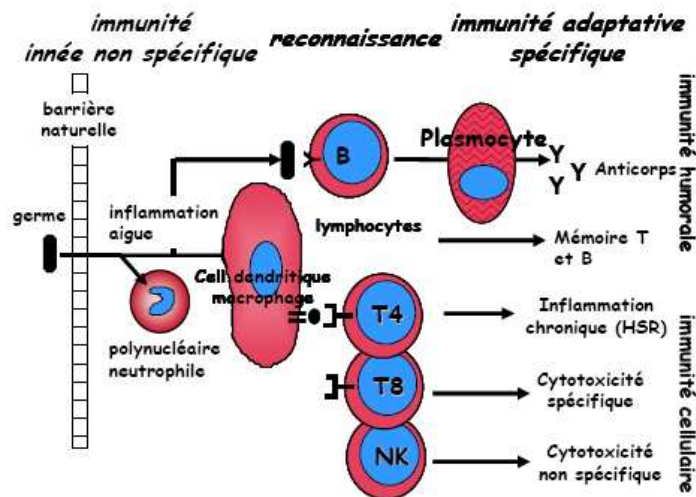


Schéma général de la réponse immunitaire.

1.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou système HLA

1.3.1 Historique :

Entre 1936 et 1948, les études de P.GORER puis de G. SNELL, utilisant des souris congéniques obtenues par croisements, ont permis de localiser un ensemble de gènes impliqué dans le rejet des greffes. Ces gènes furent appelés à l'époque gènes d'histocompatibilité. Le CMH est présent chez tous les vertébrés étudiés et des systèmes analogues ont été décrits chez les invertébrés tels que les spongiaires et les tuniciers.

La découverte du CMH humain (HLA, *human leucocyte antigens*) par DAUSSET en 1958 a été initiée par la description d'alloantigènes leucocytaires et d'anticorps anti-leucocytes présents dans le sérum de patient multitransfusés et de femmes multipares. Ces anticorps définissent un complexe génétique qui contrôle le rejet de greffe lors d'une allotransplantation.

Les éléments génétiques contrôlant la réponse immunitaire et déterminant la spécificité de reconnaissance des antigènes par des lymphocytes T ont également été localisés dans la région du CMH.

Nous savons désormais que ce sont les mêmes gènes qui sont impliqués dans les rejets de greffe et la mise en place d'une réponse immunitaire.

1.3.2 Génétique du CMH :

1.3.2.1 Organisation génomique :

Le CMH humain est localisé sur le bras court du chromosome 6 et comporte 3 régions majeures codant pour des protéines impliquées dans le déclenchement et la régulation de la réponse immunitaire. Le CMH est la région génétique la plus dense du génome humain. Le CMH humain comprend trois classes de gènes, nommés I, II et III qui se distinguent par la fonction et l'expression de leurs produits (appelés molécules de classe I, II et III du CMH). Seules les molécules de classe I et II sont impliquées dans la présentation de l'antigène. Les molécules de classe I sont codées par trois locus principaux appelés A, B et C. On trouve en outre trois autres locus, E, F et G dits non classiques (ou de classe Ib) et codant des molécules aux fonctions particulières. Deux gènes se rapprochent de la classe I, MICA et MICB. Ils codent des molécules à la structure voisine mais qui n'ont pas la même fonction (on les qualifie de classe I « *like* »)

Les molécules de classe II du CMH sont codées par trois locus principaux (DP, DQ et DR) comprenant chacun deux gènes codant les deux chaînes de la molécule de classe II. A côté de ces locus principaux sont localisés des gènes codant des molécules indirectement impliquées dans la présentation de l'antigène.

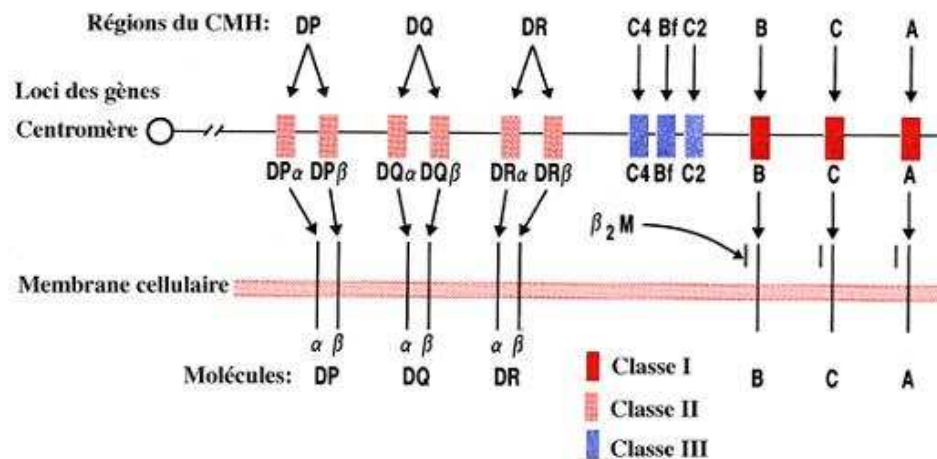


Figure 2 : Représentation génomique du CMH

1.3.2.2 Propriétés génétiques du CMH :

- Polygénisme : il existe plusieurs gènes codant les molécules de classe I (HLA-A, B et C) et de classe II du CMH (HLA-DPA, DPB, DQA, DQB, DRA et DRB)
- Transmission en haplotype : ces gènes étant particulièrement liés, on reçoit un groupe de gènes paternels et un groupe de gènes maternels. Chaque groupe de gène est appelé un haplotype.
- Polymorphisme : Il existe de nombreux allèles de chaque gène pour chaque locus au sein de la population humaine. (cf. tableau 1)
- Codominance : pour chaque locus, les gènes d'origine paternelle et maternelle sont exprimés dans la même cellule. Les protéines codées par chaque haplotype sont donc exprimées par chaque cellule.

CMH-I		CMH-II	
Locus	Nombre d'allèles	Locus	Nombre d'allèles
HLA-A	338	HLA-DPA HLA-DPB	22 111
HLA-B	617	HLA-DQA HLA-DQB	28 59
HLA-C	179	HLA-DRA HLA-DRB	3 463
HLA-E	5		
HLA-F	2		
HLA-G	15		

Tableau 1 : Nombre d'allèles recensés dans la population humaine pour chaque locus (données IMGT et EMBL 2005)

La fréquence avec laquelle est exprimé un allèle donné varie selon les populations. Globalement, compte tenu de ce fort polymorphisme et du polygénisme, il est impossible de trouver deux personnes ayant exactement les mêmes haplotypes, exception faite des vrais jumeaux. Nous verrons que cette propriété est à l'origine de l'incompatibilité entre donneur et receveur lors des rejets de greffes.

1.3.2.3 Transmission héréditaire des haplotypes et recombinaison :

Nous avons vu que les gènes du CMH sont transmis en bloc à la descendance. Il existe donc une chance sur quatre pour que deux individus d'une même fratrie aient le même CMH et soient donc histocompatibles. Il existe de rares cas (0,5%) où, au cours de la méiose, un crossing-over a lieu entre haplotype parentaux conduisant à de nouvelles combinaisons au cours de la méiose.

1.3.3 Les molécules du CMH :

Ce sont des glycoprotéines membranaires qui appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Malgré le polygénisme et le polymorphisme du CMH, la structure tridimensionnelle des molécules du CMH fait preuve d'une grande homogénéité.

1.3.3.1 Les molécules de classe I du CMH :

Ce sont des protéines monomériques constituées d'une seule chaîne lourde, toujours associée à une petite protéine, la β 2-microglobuline (β 2m) qui n'est pas codée par le CMH.

1.3.3.1.1 Distribution cellulaire :

Elles sont présentes sur toutes les cellules de l'organisme à l'exception de certains types cellulaires (globules rouges, neurones) ou tissulaires (cornée, glandes salivaires, acini pancréatiques). Elles présentent l'antigène aux lymphocytes Tc et servent, avec les molécules de classe I non classiques de marqueur du soi pour les cellules NK.

1.3.3.1.2 Nature des molécules exprimées :

Chaque cellule nucléée exprime les allèles A, B et C de chaque parent, soit six molécules différentes.

1.3.3.1.3 Présentation des antigènes :

Le rôle du CMH dans la présentation de l'antigène a été élucidé dans les années 1980.

Les molécules de classe I présentent des peptides issus des protéines cytoplasmiques majoritairement endogènes, mais aussi de courts peptides de 8 à 10 acides aminés suite à la dégradation de protéines biosynthétisées par la cellule hôte. Ces complexes CMH_I-peptide sont reconnus par le récepteur des lymphocytes T.

1.3.3.2 Les molécules de classe II du CMH :

Ce sont des protéines dimériques hétérogènes : elles sont constituées de deux chaînes polypeptidiques différentes appelées α et β . Elles sont codées par deux gènes distincts au sein du CMH : les allèles du locus DP, les allèles du locus DQ et les allèles du locus DR. Chaque locus abrite les gènes A et B codant respectivement les chaînes α et β .

Pour un locus donné, les deux chaînes α et β associées sont issues soit du même haplotype (maternel/maternel), soit d'haplotypes différents (maternel/paternel). Dans le second cas, on parle de molécules hybrides.

1.3.3.2.1 Distribution cellulaire :

Les molécules du CMH_{II} sont en règle générale, exprimées par les leucocytes et plus particulièrement par les CPA. Ces molécules vont justement leur permettre de présenter l'antigène.

1.3.3.2.2 Nature des molécules exprimées :

Chaque CPA exprime les allèles DP, DQ et DR de chaque parent, soit six molécules de CMH_{II} différentes, ainsi que les six autres molécules de CMH_{II} hybrides.

1.3.3.2.3 Présentation des antigènes :

Les molécules de classe II du CMH présentent des peptides issus de protéines majoritairement exogènes. Elles présentent de longs peptides allant de 12 à 18 acides aminés. Ils proviennent de la digestion de protéines issues de micro-organismes extracellulaires phagocytés ou de micro-organismes intracellulaires qui logent dans les compartiments vésiculaires. A la surface cellulaire, ces complexes CMH_{II}-peptide sont reconnus par les lymphocytes Th. La cellule, en exprimant des molécules de classe II, signale donc la présence d'un pathogène phagocyté aux lymphocytes Th. Ces derniers ont pour rôle d'organiser la réponse immunitaire spécifique contre ce pathogène. [3]

1.3.4 Conclusion :

Le CMH est avant tout une unité fonctionnelle qui prend part dans le processus de l'immunité. Son rôle est d'informer les lymphocytes T sur la présence d'agents pathogènes. Son polymorphisme laisse imaginer, par la combinatoire de toutes les variantes des gènes de classe I et de classe II, que chaque haplotype représente une formule différente.

Partie 2 : Le patient transplanté

2.1 Les greffes d'organes :

2.1.1 Historique :

Si le XIXème Siècle est parsemé d'expériences de greffes tissulaires, peau, joues de lapin, queues de rat ... l'histoire de la greffe d'organes se concentre sur le XXème Siècle. L'évolution est marquée par plusieurs acquisitions fondamentales, autant de préalables à cette progression.

Premier préalable : la suture vasculaire.

Les écoles de Vienne et de Lyon avec ULMAN et CARREL qui prolongera son travail aux U.S.A., seront pionnières des greffes chez l'animal. En 1906, JABOULAY greffe un rein de chèvre au coude d'une femme urémique. En 1933, le Russe VORONOV publie la première greffe rénale à partir d'un rein de cadavre. L'échec est immédiat. La guerre 39-45 impose un long sommeil. Les travaux reprennent et bien naturellement la transplantation rénale va concentrer tous les efforts. BOSTON et PARIS sont les villes phares de la greffe rénale sur donneurs vivants. La France de 1952 se passionne pour l'histoire d'un jeune charpentier de 17 ans qui voit son rein unique éclater après la chute d'un toit. Sa mère supplie qu'on prélève un de ses reins pour le donner à son fils qui décédera 21 jours après sa greffe.

Second préalable : l'immunosuppression.

En 1952, DAUSSET publie ses travaux sur le système HLA. En 1954, la démonstration de l'obligatoire compatibilité est faite : greffe réussie entre deux vrais jumeaux. En 1956 à Boston puis à Paris, sont effectuées des greffes entre faux jumeaux avec irradiation et corticoïdes.

On perçoit bien que l'on ne peut en rester à la greffe entre jumeaux et que l'obstacle de l'incompatibilité biologique doit être franchi. L'immunosuppression apparaît, elle est induite par irradiation totale, 6-mercaptopurine, corticoïdes, azathioprine, méthotrexate... et à Richmond, à la fin des années 50, HUME réalise la première greffe avec immunosuppression à partir d'un rein de cadavre.

Troisième préalable : la mort cérébrale.

Dans les années 50, l'apparition des prémices de la réanimation et la mise au point des respirateurs permet d'étudier un phénomène nouveau, une forme de mort particulière. En 1959, l'école neurologique parisienne et en particulier celle de MOLLARET décrivent l'état de mort cérébrale ouvrant ainsi le champ immense du prélèvement à cœur battant. L'idée du don d'organes apparaît.

Quatrième préalable : la conservation des organes.

Outre le froid, les travaux de COLLINS puis de BELZER dans les années 80 apportent des solutions de protection des organes prélevés.

La greffe rénale est maîtrisée, la greffe hépatique peut se développer et STARZL, à Denver, s'affirme comme le maître à penser et à exécuter de cette greffe. Il réalise la première en 1963. La greffe pulmonaire tentée pour la première fois par HARDY en 1963 est un échec. On note cependant le succès très isolé de DEROM à Gand qui, en 1968, obtient une survie de 10 mois chez un jeune mineur silicosé. En 1966, R. LILLEHEI effectue la première greffe pancréatique. Cette transplantation se révélera difficile malgré l'apport de l'équipe de Lyon pour la suppression de la sécrétion exocrine. Bénéficiant des travaux de SHUMWAY à San Francisco, le 3 décembre 1967, BARNARD, au Cap, étonne le monde par la première greffe de l'organe le plus symbolique : le cœur. Après l'engouement, la déception se prolongera jusqu'en 1980 où, presque seuls, SHUMWAY et CABROL persévèrent.

Le début de la décennie 80 apporte la découverte de la ciclosporine. Ajouté à l'expérience accumulée, cet agent immunosuppresseur déclenchera un considérable développement de la transplantation. Dans cet élan, REITZ et SHUMWAY mettent au point la greffe cœur-poumons, l'équipe de PATTERSON à Toronto s'illustre dans la greffe pulmonaire. En Angleterre, YACOB et WALLWORK révèlent d'impressionnantes séries de greffes cardio-pulmonaires et pulmonaires.

L'ère des pionniers est accomplie. [4]

Aujourd'hui, la transplantation d'organe constitue une arme thérapeutique à part entière à la disposition des médecins en cas de défaillance terminale d'organe. Cependant, si des progrès considérables ont été réalisés tant en matière de techniques chirurgicales que dans le maniement des thérapeutiques immunosuppressives, l'un des problèmes majeurs rencontrés est celui de la réaction immunologique de rejet.

2.1.2 Définition :

L'acte de transplantation consiste à prélever un organe, un tissu ou des cellules chez un individu et à réimplanter le greffon chez un autre individu. L'individu procurant le greffon est appelé le donneur, celui qui en bénéficie le receveur. Dans certains cas, le donneur et le receveur peuvent être identiques, il s'agit d'autogreffe.

Le plus souvent, l'organe prélevé est transplanté chez un receveur génétiquement différent mais provenant de la même espèce, on parle alors d'allogreffe. Si le donneur et le receveur sont deux individus différents mais génétiquement identiques (jumeaux homozygotes), il s'agira d'une greffe syngénique.

Une greffe peut également être réalisée entre deux individus d'espèces différentes, on parle de xéno greffe.

Les transplantations d'organes solides regroupent par ordre de fréquence:

- le rein,
- le foie,
- le cœur,
- le poumon,
- le pancréas,
- l'intestin.

Les greffes de tissus concernent :

- la cornée,
- les valves aortiques,
- des os,
- du tissu cutané.
- Les tendons,
- Les vaisseaux.

Les greffes de cellules sont celles :

- des cellules souches hématopoïétiques,
- des îlots de Langerhans.

Nous parlerons essentiellement de greffe d'organes dans le modèle allogénique.

2.1.3 Indications des greffes d'organes :

2.1.3.1 La greffe rénale :

Avec plus de 40 ans d'expérience, la greffe rénale est aujourd'hui le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale.

La survie des patients greffés est supérieure à celle des patients dialysés inscrits sur la liste de greffe : le gain de survie est en moyenne de 9 ans et s'observe pour toutes les catégories de receveurs avec cependant un sur-risque de mortalité au cours de la première année de greffe comparativement à la dialyse.

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) se définit comme une réduction majeure permanente de la filtration glomérulaire (inférieure à 10mL/min/1,73m² de surface corporelle) correspondant à une perte de plus de 90% du fonctionnement rénal. Cette défaillance organique, sans traitement, met en jeu le pronostic vital.

Les causes des IRTC sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous **[5]**:

<ul style="list-style-type: none">• Néphropathie glomérulaire chronique (NGC) <ul style="list-style-type: none">✓ NGC primaires :<ul style="list-style-type: none">▪ Néphropathie à IgA▪ Hyalinose segmentaire focale▪ Extramembraneuse✓ NGC secondaires :<ul style="list-style-type: none">▪ Vascularites/LED▪ Amylose, maladies systémiques	35% 30% 5%
<ul style="list-style-type: none">• Néphropathies interstitielles/pyélonéphrites chroniques	5%
<ul style="list-style-type: none">• Uropathies malformatives	5%
<ul style="list-style-type: none">• Néphropathies secondaires/néphroangiosclérose (périphériques et/ou proximales)	20%
<ul style="list-style-type: none">• Néphropathies héréditaires<ul style="list-style-type: none">▪ Polykystose rénale▪ Alport, autre	10%
<ul style="list-style-type: none">• Néphropathies diabétiques/Glomérulosclérose diabétique (type II surtout)	20%
<ul style="list-style-type: none">• IRTC d'origine indéterminée	5%

Tableau 2 : Cause des insuffisances rénales chroniques terminales.

2.1.3.2 La greffe hépatique:

La greffe hépatique se pratique depuis 1972. Les indications de cette greffe sont diverses, variées et répertoriées dans le tableau suivant. [5]

<ul style="list-style-type: none"> • La cirrhose représente les deux tiers des indications actuelles <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcoolique ▪ Virale C ▪ Virale B ▪ Auto-immune ▪ Cryptogénétique
<ul style="list-style-type: none"> • Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue le deuxième grand groupe étiologique <ul style="list-style-type: none"> ▪ Surtout petit « CHC sur cirrhose » ▪ Exceptionnellement, le cancer développé sur foie sain, lorsque le siège - et non la taille – en interdit l'exérèse radicale
<ul style="list-style-type: none"> • Les hépatopathies cholestatiques, indications les plus pures chez l'adulte comme l'enfant sont en régression <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrhose biliaire primitive ▪ Cholangite sclérosante primitive ▪ Maladies congénitales des voies biliaires ▪ Cirrhoses biliaires secondaires
<ul style="list-style-type: none"> • Les hépatites fulminantes et subfulminantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Virales (B, E ou A chez l'enfant) ▪ Toxiques : amanite phalloïde, lépiote healvéole, paracétamol, etc. ▪ Médicamenteuses : tous les médicaments par mécanisme immunoallergique, mais surtout, les antituberculeux et les anticomitiaux. ▪ ...beaucoup de causes indéterminées.
<ul style="list-style-type: none"> • Les défaillances aiguës ou chroniques du greffon hépatique <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non fonction primaire ▪ Thrombose précoce de l'artère hépatique ou de la veine porte ▪ Récidive de la maladie initiale ▪ Cholangite ischémique des voies biliaires ▪ Rejet hyperaigu et rejet chronique
Beaucoup d'autres causes rares ou exceptionnelles

Tableau 3 : Les différentes indications, par ordre de fréquence décroissante

2.1.3.3 La greffe pancréatique :

Le champ d'application de la greffe de pancréas se limite, aujourd'hui, à quelques indications ciblées chez des patients diabétiques, affligés de complications dégénératives très évoluées, en insuffisance rénale terminale.

La greffe pancréatique trouve sa meilleure indication dans le traitement du diabète de type I, compliqué de néphropathie parvenue au stade de l'insuffisance rénale chronique. Elle est alors associée à une greffe de rein ce qui offre le triple avantage d'arrêter toute dialyse, de prévenir la récurrence de la néphropathie diabétique sur le greffon rénal et de supprimer le diabète lui-même.

On propose aussi la greffe de pancréas isolée lorsque les complications dégénératives extra rénales du diabète sont très évolutives (rétinopathie surtout) et en dehors de toute néphropathie cliniquement détectable ou encore lorsque l'équilibre du diabète est impossible à obtenir avec un traitement classique. [5]

2.1.3.4 La greffe d'îlots de Langerhans :

Les îlots de Langerhans sont composés par différents types de cellules endocrines dont celles qui sécrètent l'insuline. Pour les extraire, le pancréas est "digéré" et seuls les îlots sont conservés. Ceux-ci représentent 2 à 3 % du volume total du pancréas.

Les premières greffes d'îlots de Langerhans humains datent du début des années 70. Ces premières transplantations donnaient de mauvais résultats. Peu de patients pouvaient se passer d'insuline après l'intervention. L'insulino-indépendance à un an n'était que de 9 %. Le taux de réussite va être amélioré en 2000 par une équipe de chercheurs d'Edmonton (Canada) grâce à l'application d'un nouveau protocole: la suppression des corticoïdes dans le traitement immunosuppresseur.

Lors d'une greffe, la prise d'immunosuppresseurs permet d'éviter le rejet par l'organisme du patient receveur. Dans les anciens protocoles, des corticoïdes étaient utilisés, mais la cortisone a un effet diabéto-gène.

Avec le protocole d'Edmonton, les résultats se sont avérés bien meilleurs. L'insulino-indépendance des patients greffés atteint un taux de réussite de 90 % à 15 mois, 50 % à 3 ans.

Les clés de cette réussite sont outre la suppression des corticoïdes, une meilleure sélection des receveurs (patients au diabète instable ayant des hypoglycémies sévères..) et l'obtention d'îlots de meilleure qualité.

La greffe d'îlots est une technique en développement et encore peu répandue. Elle offre de belles perspectives de traitement du diabète de type 1 mais de nombreuses questions biotechnologiques et éthiques restent encore à investiguer.

2.1.3.5 La greffe intestinale :

La greffe d'intestin est l'alternative logique à la nutrition parentérale totale pour les patients présentant une défaillance intestinale chronique définitive. C'est la seule méthode capable de les libérer d'une servitude lourde, physiologiquement très imparfaite, incompatible avec une vie sociale normale.

Les indications de la greffe intestinale résultent des complications ou d'un échec de la nutrition parentérale totale résumées dans le tableau 4 ci-dessous [5]:

<i>Enfant</i>
Grêles courts congénitaux : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agénésies du grêle ▪ Atrésies étagées et multiples Grêles courts acquis : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volvulus sur mésentère commun ▪ Entérites nécrosantes ▪ Laparoschisis Désordres de la motilité Exceptionnelles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ thrombose de la veine mésentérique supérieure ▪ lésions iatrogènes de l'artère mésentérique supérieure
<i>Adulte</i>
Vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oblitération artérielle ▪ Thrombose veineuse ▪ Volvulus complet Radiques accidentelles (fuites radioactives) Syndrome de Gardner Sclérodermie
<i>Communes à l'enfant et à l'adulte</i>
Post radiothérapique Traumatiques Maladie de Crohn

Tableau 4 : Indications de la greffe intestinale

2.1.3.6 La greffe cardiaque :

Les indications de la greffe cardiaque doivent être posées avec attention en raison de l'inadéquation entre un nombre limité de donneurs et des receveurs potentiels nombreux dont il faut apprécier l'état de gravité et d'évolution de la cardiopathie.

La greffe cardiaque n'est envisagée que chez des patients échappant aux traitements médicochirurgicaux conventionnels de l'insuffisance cardiaque se trouvant en stade III ou IV de la la New York Heart Association (NYHA). Cependant les indications sont en train d'évoluer

du fait de l'évolution de nouvelles pompes miniaturisées et plus performantes.

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les cardiopathies ischémiques représentent à elles seules plus de 90% du total des indications de greffe.

Les autres indications sont représentées par les cardiopathies valvulaires (4,2%), les greffes redux (2,3%), les cardiopathies congénitales (1,3%) et les causes diverses telles que les myocardites, les tumeurs ou les arythmies réfractaires (1,5%)

Chez l'enfant, les cardiopathies congénitales « non » opérables sont plus nombreuses que les cardiomyopathies dilatées. **[5]**

2.1.3.7 La greffe cardio-pulmonaire :

Les indications de cette greffe concernent :

- Le syndrome d'Eisenmenger, hypertension artérielle pulmonaire fixée, consécutive à une cardiopathie congénitale avec communication intracardiaque, non corrigée ou corrigée trop tardivement.
- Certaines malformations congénitales qui ne peuvent être corrigées. Elles sont associées à une atrésie ou une hypoplasie diffuse de l'arbre artériel pulmonaire, ainsi qu'à une défaillance cardiaque progressive.
- La coexistence d'une affection sévère cardio-pulmonaire avec une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance pulmonaire avancée. Il s'agit alors souvent de cardiopathies acquises, multiopérées.
- Les syndromes d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire. **[5]**

2.1.3.8 Greffe pulmonaire et bipulmonaire :

Les indications de greffe pulmonaire peuvent se limiter à 4 types de pathologie :

- Les fibroses primitives et secondaires ;
- L'emphysème et les broncho-pneumopathies obstructives chroniques (BPCO) ;
- Les suppurations chroniques, avec, au premier chef, la mucoviscidose ;
- L'hypertension artérielle pulmonaire primitive. **[5]**

2.1.4 Le rejet :

2.1.4.1 Définition :

L'existence d'un système génétique contrôlant l'acceptation ou le rejet d'une greffe est connue de longue date à partir d'expériences de greffes de peau faites entre des souris provenant de diverses lignées consanguines. Ces greffes expérimentales chez la souris ont permis d'établir les premières règles de la transplantation, dites lois de la transplantation :

- Une greffe de peau d'une lignée de souris A vers une autre souris de la même lignée A ou greffe syngénique n'est pas rejetée.
- Une greffe de souris A vers un hybride AxB n'est pas rejetée.
- En revanche, lorsque la greffe est réalisée de A vers B, la différence en situation allogénique provoquera un rejet de greffe.

L'histoire naturelle d'une greffe de peau dans le modèle animal suit une évolution relativement constante. S'il s'agit d'une greffe syngénique, l'acceptation du greffon se traduit dès le 3^{ème} jour par une revascularisation de la peau, sans infiltrat cellulaire avec une évolution dès le 8^{ème} jour vers une prise définitive. En cas de première greffe allogénique, un rejet intervient inéluctablement entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour en respectant les séquences suivantes :

- Au 3^{ème} jour, le greffon se revascularise, mais on note la présence d'un infiltrat cellulaire mononucléé ;
- Au 5^{ème} jour, la circulation sanguine se ralentit et des lésions apparaissent (œdème et thrombose)
- Au 7^{ème} jour, une nécrose du greffon se développe pour aboutir rapidement au rejet.

Si une deuxième greffe est réalisée à partir du même donneur, celle-ci sera rejetée plus rapidement en respectant les mêmes séquences d'évènements. Cette accélération du rejet témoigne de l'existence d'une mémoire immunitaire. [2]

2.1.4.2 Les différents types de rejet :

Il est classique de classer les différents types de rejet en fonction des lésions histologiques observées.

Chez l'homme, à la fois les lymphocytes T et les anticorps participent aux mécanismes immunologiques du rejet. Il faut distinguer :

- © **Le rejet hyperaigu** qui survient dans les premières heures (voire minutes) de la greffe. Il est caractérisé par une thrombose des vaisseaux irriguant le greffon. Cette thrombose aboutit à un infarctus du transplant avec des lésions irréversibles pour l'organe appelé aussi le blue soft kidney.

C'est essentiellement la fixation des anticorps existant chez le receveur sur l'endothélium du donneur qui en est responsable. Ces anticorps, dirigés contre les molécules HLA, vont activer le système du complément et provoquer une stimulation des cellules endothéliales qui vont sécréter des facteurs de coagulation favorisant l'adhérence et l'agrégation des plaquettes.

Ce phénomène aboutit à la thrombose vasculaire. La présence de ces anticorps s'explique par une sensibilisation préalable à la suite d'une transfusion, d'une première greffe ou d'une grossesse antérieure (allo immunisation fœto-maternelle). Une telle éventualité doit être écartée par la pratique systématique d'une épreuve de compatibilité (ou cross match) lymphocytaire avant la greffe.

- © **Le rejet aigu** survient dans les 4-5 jours après la greffe. Il peut être de type humoral et/ou cellulaire.

Le rejet aigu humoral :

Il se caractérise par une infiltration lymphocytaire intimal suivie d'une nécrose des cellules de l'endothélium vasculaire à type de vascularite. Les mécanismes effecteurs sont des anticorps, le plus souvent de type IgG, dirigés contre les alloantigènes portés par les cellules endothéliales, et qui vont activer le complément.

Les lymphocytes T peuvent également participer au rejet vasculaire en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires ou par action directe sur des cellules de l'endothélium.

Le rejet aigu cellulaire :

Il se caractérise par une nécrose des cellules du parenchyme associée à une infiltration par des cellules mononuclées.

Plusieurs types de mécanismes sont impliqués dans ce type de rejet : cytolyse par des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui reconnaissent les alloantigènes HLA de classe I, activation des macrophages dont l'action se développe via un mécanisme de type hypersensibilité retardée, ou atteinte des cellules du greffon par des cellules NK. Les CD4, moins

nombreux, participent également au phénomène de rejet aigu cellulaire, mais dans les zones péri-vasculaires.

Il semblerait que la reconnaissance et la lyse des cellules du greffon par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques alloréactifs constituent le mécanisme le plus important dans ce type de rejet. Dans tous les cas, un rejet aigu doit être diagnostiqué très précocement afin d'instaurer une thérapeutique adaptée avant l'installation de lésions irréversibles.

◎ **Le rejet chronique :**

Il est défini par la persistance d'une réaction immunitaire chez le receveur plusieurs mois, voire plusieurs années après la greffe et s'accompagne d'une détérioration progressive des capacités fonctionnelles du greffon malgré la poursuite du traitement immunosuppresseur.

Le rejet chronique constitue aujourd'hui la principale cause d'échec en transplantation.

L'incidence de ce rejet chronique explique que 10 ans après la greffe, 65% des greffons rénaux demeurent fonctionnels. 50% des greffés cardiaques développent un rejet chronique dans les 7 ans qui suivent la greffe, et 50% des greffés pulmonaires durant la première année postgreffe.

2.1.4.3 Bases cellulaires du rejet de greffe- réaction allogénique :

La réaction de rejet fait intervenir une reconnaissance des alloantigènes du CMH du donneur et par les lymphocytes T du receveur.

La compréhension dite réponse allogénique a largement bénéficié du modèle *in vitro* appelé réaction lymphocytaire mixte (RLM). On sait que les cellules qui prolifèrent sont des lymphocytes T CD4 et CD8 et qu'elles prolifèrent en réponse à des molécules HLA respectivement de classe II et de classe I portées par des cellules dites stimulantes (Lymphocytes B et monocytes et cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices professionnelles).

La stimulation des lymphocytes T CD4 résulte de la reconnaissance de molécules HLA de classe II (DR, DQ, DP), la stimulation des lymphocytes T CD8 de la reconnaissance des molécules HLA de classe I (A, B, C).

En situation de transplantation, s'il existe des disparités HLA de classe I et de classe II entre le donneur et le receveur, ce seront à la fois les lymphocytes CD4 et les lymphocytes T CD8 qui seront stimulés par les alloantigènes du greffon.

Les lymphocytes T CD8 reconnaîtront les antigènes HLA de classe I étrangers du greffon. La différenciation de ces lymphocytes T CD8 en lymphocytes cytotoxiques sera sous la dépendance des lymphocytes T

CD4 auxiliaires stimulés par les antigènes HLA de classe II exprimés à la surface des CPA du greffon. Les cellules dendritiques présentes dans le greffon sont capables de migrer dans les organes lymphoïdes secondaires chez le receveur d'où leur nom de « leucocytes passagers », où elles vont stimuler les lymphocytes T CD4 et CD8.

2.1.4.4 Mécanismes immunologiques du rejet de greffe :

Les mécanismes immunologiques du rejet font intervenir différents effecteurs qui vont agir chacun de façon autonome ou en association en fonction du type de rejet observé.

Parmi ces effecteurs, les lymphocytes T CD4, CD8 et les anticorps sont capables de participer à une réaction de rejet :

- Les lymphocytes T CD4 alloréactifs en sécrétant des cytokines, activent et recrutent les macrophages et vont provoquer les lésions initiales du rejet par un mécanisme d'hypersensibilité dite retardée.
- Les lymphocytes T CD8 alloréactifs vont directement agir sur le greffon en détruisant les cellules de l'endothélium et du parenchyme.
- Les alloanticorps interviennent en activant le système du complément et en provoquant des lésions au niveau des vaisseaux sanguins du greffon. Ces anticorps peuvent également intervenir par un mécanisme de cytotoxicité. [2]

2.1.4.5 Rôle des cellules endothéliales :

Quelque soit le type de rejet, il semble que les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans les mécanismes en cause en intervenant à différents niveaux :

- Dans le recrutement des cellules immunocompétentes du receveur dans le greffon, par la sécrétion de cytokines, qui par chimiotactismes vont recruter les cellules effectrices du receveur.
- Par l'exposition de molécules d'adhérence, présentes sur l'endothélium ou induite par des médiateurs de l'inflammation, qui vont permettre l'adhérence des cellules immunocompétentes à l'endothélium vasculaire et leur migration vers le tissu sous-jacent.
- Par la présentation d'antigènes du greffon aux lymphocytes T en jouant le rôle de cellules présentatrices de l'antigène. [2]

Il existe une présentation directe où les lymphocytes du receveur reconnaissent une molécule HLA du donneur présente sur une cellule du donneur. C'est ce mode de présentation qui est dominant lors du rejet aigu. La présentation indirecte correspond à la reconnaissance par le lymphocyte du receveur un peptide issu du donneur, après transformation par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) au sein d'une molécule HLA du receveur lui-même, porté par une cellule du receveur. En d'autre terme le système reconnaît du non-soi présenté

par le soi. Ce mode de présentation indirecte est dominant dans le cas du rejet chronique.

2.2 Prévention du rejet :

2.2.1 Compatibilité HLA :

L'étude de la compatibilité HLA entre donneur et receveur fait intervenir plusieurs étapes : avant la greffe, pendant la greffe et après la greffe.

Tout patient en attente de transplantation doit être inscrit sur le registre de l'agence de biomédecine et son typage HLA doit être réalisé (déterminé comme pour le groupe sanguin) au moins deux fois sur des prélèvements biologiques différents. La connaissance du typage HLA permettra en cas de disponibilité d'un greffon de sélectionner les receveurs potentiels présentant le phénotype HLA le plus proche de celui du donneur. Dans l'ordre décroissant, l'appariement sera réalisé en tenant compte d'abord de la compatibilité HLA-DR puis HLA-B puis HLA-A.

La recherche régulière d'une immunisation anti-HLA doit être également réalisée à partir d'un sérum de tout patient en attente de greffe. En effet, la mise en évidence chez un futur greffé d'anticorps préformés dirigés contre les spécificités antigéniques HLA impose impérativement l'interdiction des spécificités antigéniques correspondantes sur le greffon. Dans certains cas, une immunisation anti-HLA peut être mise en évidence sans que des spécificités cibles puissent être clairement identifiées. Dans tous les cas, les sérums testés positifs doivent être conservés et systématiquement utilisés dans les épreuves de compatibilité avec les cellules du donneur avant la greffe. Actuellement grâce aux techniques dites sensibles (ELISA et luminex) on peut détecter de très faibles taux d'anticorps. Il est également possible de déterminer des incompatibilités autorisées, c'est-à-dire des spécificités HLA contre lesquelles le futur receveur ne possède pas d'anticorps. La détermination de ces Ag facilite l'accès au greffon des patients immunisés.

Les épreuves de compatibilité lymphocytaire (ou *cross match*) sont obligatoirement réalisées avant toute greffe. Le sérum du jour et les sérums historiques positifs sont « *cross matchés* » avec les lymphocytes T et les lymphocytes B du greffon. Tout résultat positif, et si les anticorps sont de type IgG est une contre-indication formelle à la greffe, mais dans ce cas, on peut procéder à des désensibilisations et greffer alors avec un *cross-match* historique positif.

Dans le suivi postgreffe, une recherche régulière d'anticorps anti-HLA sera réalisée afin de mettre en évidence une éventuelle immunisation du patient greffé.

2.2.2 Bénéfices apportés par une bonne compatibilité HLA :

Plusieurs types d'observations permettent de mettre en évidence le rôle important de la compatibilité HLA dans le devenir d'une greffe.

Les premières greffes de rein ont été réalisées à partir d'un donneur vivant, apparenté au malade. Les analyses de survie du greffon ont montré que les meilleurs résultats étaient obtenus entre deux germains HLA identiques. Dans ce cas, la survie des greffes était supérieure à celle obtenue avec un donneur apparenté ne partageant qu'un seul haplotype avec le receveur.

Progressivement, les greffes à partir de rein de donneurs décédés se sont généralisées. La survie globale de ces greffes est moins longue que celles effectuées avec des donneurs vivants apparentés. Il faut cependant retenir que le groupe de greffés à partir d'un rein de est hétérogène. En effet, tous les degrés de compatibilité sont possibles, de 6 identités HLA (A, B, DR) à 0 identité.

Les études collaboratives multicentriques (G. Opelz en Europe et P.I. Terasaki aux Etats-Unis) répertoriant les greffes au niveau international permettent une analyse précise du rôle des compatibilités HLA. Depuis l'utilisation de la ciclosporine, le rôle de la compatibilité HLA sur l'incidence du rejet lors des premières années de la greffe disparaît ; mais son effet sur la survie à long terme est net avec 61% de survie à 5ans pour 0 incompatibilités contre 45% pour 6 incompatibilités, la demi-vie du greffon étant de 10,4ans dans le premier cas, contre 6,4ans dans le deuxième (P.I. Terasaki).

Il est confirmé que la compatibilité HLA améliore les résultats des greffes de reins, en particulier à long terme et même sous traitement par la ciclosporine. Cette compatibilité est d'autant plus importante lorsque le receveur est immunisé contre des antigènes HLA et lors d'une deuxième greffe.

Dans tous les cas, la sélection du donneur pour un patient donné repose sur des paramètres multiples qui font entrer aussi en ligne de compte la compatibilité ABO, le degré d'urgence, la durée de son inscription sur la liste d'attente, l'existence d'une immunisation, le souci de raccourcir le temps de conservation du greffon. En pratique courante, il est donc nécessaire de trouver un équilibre entre le choix d'une compatibilité HLA optimale et les autres paramètres influençant le devenir de la greffe. L'ensemble des paramètres permet de déterminer un indice de facilité d'Accès à la Greffe (FAG) et lors d'un prélèvement un score est établi permettant de répartir les organes (reins) de façon optimale et équitable.

Pour la greffe de cœur ou de foie, la situation est particulière dans le sens où le temps possible d'ischémie froide est raccourci et que la greffe est souvent réalisée dans un contexte d'urgence. Dans ce cas, le plus souvent, la compatibilité HLA n'est pas prise en compte. Pour le cœur, *le cross match* lymphocytaire négatif devrait être respecté et il a été démontré que le bon appariement pour les *loci* DR et B améliorerait la

survie des greffons. Pour la greffe de foie, si le rôle de la compatibilité HLA est controversé, un *cross match* négatif reste un facteur favorable. [2]

2.2.3 Traitements immunosuppresseurs :

En l'absence de traitement immunosuppresseur, la greffe d'organe est à l'origine d'une réaction de rejet, qui détruit le greffon en quelques jours.

L'idéal serait d'induire un état de tolérance spécifique vis-à-vis des antigènes du greffon en conservant la pleine possession des défenses anti-infectieuses et anti-tumorales.

Cette immunosuppression « spécifique » reste encore à l'état de recherche.

Pour l'instant, il faut se contenter d'une immunosuppression non spécifique, qui contrôle plus ou moins sélectivement les différentes étapes de la réaction de rejet, et dont la cible principale est le lymphocyte T.

Les progrès observés ces dix dernières années en transplantation clinique ont largement bénéficié des avancées réalisées en matière de thérapeutique immunosuppressive. Les protocoles mis en place vont dépendre du type de greffe, de l'incidence d'un rejet (aigu ou chronique), de la tolérance du patient à ces différents immunosuppresseurs. La stratégie actuelle consiste à associer différents immunosuppresseurs de façon à diminuer les doses de chacun de ces médicaments qui ont tous des effets secondaires parfois extrêmement graves. Cela s'appelle rechercher des synergies en associant des molécules ayant différents modes d'action afin d'éviter l'échappement au traitement du fait des redondances du système immunitaire.

Deux grandes familles d'immunosuppresseurs sont utilisées en clinique :

- ⊙ Les agents pharmacologiques ;
- ⊙ Les agents biologiques.

Les médicaments immunosuppresseurs sont classiquement classés selon le signal d'activation lymphocytaire qu'ils bloquent :

- Inhibition du 1^{er} signal : anticalcineurines
- Inhibition du 2^e signal : glucocorticoïdes
- Inhibition du 3^e signal : inhibiteur de mTOR
- Inhibition de la prolifération.

Parmi les agents biologiques on distingue :

- les anticorps polyclonaux bloquant le 1^{er} signal : Lymphoglobuline et thymoglobuline
- Les anticorps monoclonaux anti-CD3 (ne sont plus utilisés car mal tolérés mais des molécules humanisées sont en développement)
- La protéine de fusion CTLA4-Ig bloquant le 2^e signal
- Les anticorps monoclonaux anti-CD25 qui bloquent le 3^e signal

2.2.3.1 Les agents pharmacologiques :

Les premières tentatives d'immunosuppression non spécifique firent appel à l'irradiation corporelle totale.

Actuellement les procédés physiques d'immunosuppression ne sont plus employés en dehors de circonstances exceptionnelles :

- irradiation du greffon, irradiation totale lymphoïde ;
- plasmaphérèse ;
- drainage du canal thoracique ;
- thymectomie, splénectomie.

2.2.3.1.1 Les antimétabolites :

Ils s'opposent à la division cellulaire en limitant l'incorporation des bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN et l'ARN du noyau.

2.2.3.1.1.1 Azathioprine :

C'est en 1959 que Schwartz et Damashek rapportèrent l'activité immunosuppressive d'un analogue des purines, la 6-mercaptopurine (6-MP). En 1962, Hitchgins et Elion synthétisent l'azathioprine, dérivé plus efficace de la 6-MP. Ils ouvrent ainsi la voie de l'immunosuppression clinique.

- **Composition chimique et mode d'action :**

C'est un dérivé S-Imidazolé de la 6-MP, elle-même analogue de l'hypoxanthine. L'azathioprine est convertie *in vivo* en 6-MP ribonucléotide, analogue structurel de l'inosine mono-phosphate : il y a compétition entre ces deux molécules pour la synthèse des nucléotides puriques (AMP et GMP). Il en résulte un blocage de la synthèse d'ADN et d'ARN, ce qui inhibe la prolifération des cellules immunocompétentes. Elle agit non seulement sur les lymphocytes en mitose, mais également sur les cellules hématopoïétiques.

- **Utilisation :**

Ce médicament est indiqué en transplantation d'organes dans la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. [6]

- **Administration :**

Il existe une forme injectable, Imuran[®], et une forme orale, Imurel[®].

La dose d'attaque est de 1 à 5mg/kg/j, et la dose d'entretien et de 1 à 4mg/kg/j.

La molécule est efficace après un délai de 48h. Elle n'est plus utilisée que rarement en prophylaxie du rejet. Elle n'est pas efficace dans le traitement des crises de rejet aigu. [6]

Il est conseillé de prendre l'Imurel[®] au cours ou à la fin du repas afin de limiter les troubles gastro-intestinaux.

Les comprimés doivent être avalés sans être ni mâchés, ni croqués, ni écrasés.

Sauf contre-indication formelle, le traitement sera poursuivi indéfiniment même à faible dose, l'arrêt du traitement, même après plusieurs années, exposant à des risques de rejet en quelques semaines.

Chez le patient insuffisant rénal, insuffisant hépatique et chez le sujet âgé, il est recommandé d'utiliser les posologies minimales préconisées ci-dessus.

- **Toxicité :**

L'effet secondaire principal est la myélotoxicité responsable avant tout d'une leucopénie, plus rarement d'une thrombopénie et d'une anémie.

Une toxicité hépatique est possible, sous la forme d'une fibrose sinusale, voire d'une pélioïse en principe réversible à l'arrêt du traitement. Enfin, une alopécie peut survenir.

En cas de numération des globules blancs inférieure à 4000/mm³, la posologie d'azathioprine doit être réduite.

Ne pas associer à l'allopurinol, Zyloric[®], qui bloque le catabolisme de l'azathioprine. [5]

Actuellement on effectue le génotypage de la TMPT (thiopurinemethyltrasférase) qui catabolise l'Azathioprine. On détecte ainsi les patients qui ont une faible activité TPMT et qui sont ceux qui risquent de présenter des effets secondaires graves sous Azathioprine.

- **Précautions d'emploi :**

La manipulation des comprimés de ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière si le pelliculage est intact.

Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.

Une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie ou chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Chez l'insuffisant rénal ou hépatique, une posologie plus faible est à conseiller ; elle sera adaptée aux données de l'hémogramme.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En cas d'oubli, ne pas prendre de dose double pour compenser la dose simple oubliée.

- **Femme enceinte et allaitement :**

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus. Toutefois, en raison des données de toxicologie pré clinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement.

L'allaitement est formellement contre-indiqué lors d'un traitement à Azathioprine.

2.2.3.1.1.2 Le mycophénolate mofétil :

Il est commercialisé à l'officine sous le nom de Cellcept®.

- **Mode d'action :**

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est l'ester 2-morpholinoéthylque du MPA (acide mycophénolique). Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe donc, sans être incorporé à L'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides guanine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de

la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métabolites "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

- **Utilisation :**

Ce médicament est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. [7]

- **Administration :**

Le cellcept[®] est indiqué à la dose de 2 à 3 grammes par jour.

Son dosage plasmatique peut se faire par chromatographie liquide à haute performance ou par immunoessai. Mais l'intérêt de ce dosage systématique est limité. Il faut préférer la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour ajuster les posologies.

Un dérivé, le mycophénolate sodique (Myfortic[®]) est depuis peu administrable en dose biquotidienne.

En cas de transplantation rénale, le traitement est à débiter dans les 72 heures après la greffe. En cas de transplantation cardiaque ou hépatique, le traitement doit être débuté dans les cinq jours suivant la greffe. Mais en réalité, le traitement immunosuppresseur commence dès la greffe.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un verre d'eau. Il ne faut ni les casser, ni les écraser.

En cas d'oubli à n'importe quel moment, prendre le médicament dès que possible et par la suite continuer à le prendre comme d'habitude.

Il est recommandé de ne pas administrer ce médicament en même temps que l'azathioprine, car une telle association n'a pas été étudiée.

- **Toxicité :**

On observe principalement, comme effets secondaires principaux des douleurs abdominales, des diarrhées qui peuvent céder lors d'un fractionnement ou d'une réduction de dose.

Les leuco thrombopénies sont moins fréquentes qu'avec l'azathioprine.

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs médicaments en association, dont ce médicament, sont exposés à un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Le risque semble plus lié à l'intensité et à la

durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation d'un produit donné. Comme recommandation générale pour limiter le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé.

Les patients traités par ce médicament doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin pour toute infection, toute ecchymose inexpliquée, tout saignement ou tout autre symptôme de myélosuppression.

Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, telles que des infections opportunistes, des infections létales ou des infections généralisées.

Chez les patients traités par ce médicament, il convient de surveiller l'apparition d'une neutropénie qui peut être liée à ce médicament lui-même, aux médications concomitantes, à des infections virales ou à une quelconque association de ces trois facteurs. Chez les patients traités par ce médicament, la numération globulaire doit être contrôlée chaque semaine pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois au cours du deuxième et troisième mois et une fois par mois pendant le reste de la première année. Si une neutropénie apparaît (taux de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$), il peut être approprié de suspendre ou d'interrompre le traitement.

- **Précautions d'emploi :**

Les patients doivent être avertis que pendant le traitement par ce médicament, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il faut éviter les vaccins vivants atténués. La vaccination antigrippale peut s'avérer utile. Les prescripteurs doivent se référer aux lignes directrices nationales concernant la vaccination antigrippale.

Etant donné que ce médicament a été associé à une fréquence accrue d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, comprenant quelques cas d'ulcères gastro-intestinaux, d'hémorragies et de perforation, l'administration de ce produit à des patients présentant une affection sévère évolutive du tube digestif doit se faire avec prudence.

Ce médicament est un inhibiteur de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase). Il doit donc en théorie être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase (HGPRT) tels que le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller.

Compte tenu de la réduction significative de l'aire sous la courbe (ASC) du MPA par la cholestyramine, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de ce médicament avec des médicaments

qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique, car l'efficacité de ce médicament pourrait être diminuée.

Le rapport bénéfice/risque de l'association mycophénolate mofétil/tacrolimus n'a pas été établi.

- **Grossesse et allaitement :**

Ce médicament est clairement tératogène chez la femme enceinte : plusieurs cas publiés de malformation grave, notamment auditive. Il est recommandé de ne pas instaurer le traitement par le mycophénolate mofétil avant d'avoir obtenu le résultat négatif d'un test de grossesse. Une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse.

On a montré que le mycophénolate mofétil était excrété dans le lait de rates allaitantes. On ignore si c'est également le cas chez l'être humain. Le mycophénolate mofétil est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité. [7]

2.2.3.1.2 Les corticostéroïdes :

Depuis 25 ans, ils font partie de la quasi-totalité des traitements immunosuppresseurs. En raison de leurs effets secondaires, la tendance actuelle est à la réduction de dose, voire à leur utilisation limitée dans le temps.

Plusieurs molécules et différentes présentations sont utilisées :

- **Présentation :**

- ⇒ La prednisone existe sous forme de Cortancyl[®], comprimés à 1mg, 5mg et 20mg.
- ⇒ La prednisolone existe sous forme de Solupred[®], comprimés effervescents à 5mg et 20mg, comprimés orodispersibles à 20mg et sous forme de solution buvable à 1mg/mL.
- ⇒ La méthylprednisolone existe sous forme de Medrol[®], comprimés sécables à 4mg, 16mg et 32mg (réservé à l'usage hospitalier).
- ⇒ Il existe aussi sous forme de Solumedrol[®], lyophilisat et solution pour usage parentéral à 20mg/2mL, 40mg/2mL, 120mg/2mL et 500mg/8mL (réservé à l'usage hospitalier).

- **Utilisation :**

Ces corticostéroïdes sont indiqués en transplantation dans la prophylaxie ou le traitement du rejet de greffe.

- **Mode d'action :**

Les corticostéroïdes sont utilisés en greffe pour :

- ⊙ Leurs propriétés anti-inflammatoires surtout ;
- ⊙ Leur action immunosuppressive, par des mécanismes encore imparfaitement définis.

Parmi les faits les plus solidement établis, citons l'inhibition de la production d'interleukines 1 et 6, la réduction de l'immunogénicité du greffon par baisse de l'expression des antigènes d'histocompatibilité.

La prednisone est rapidement métabolisée par l'organisme en prednisolone et les deux molécules sont prescrites aux mêmes doses.

- **Administration :**

Dans un protocole d'immunosuppression classique après greffe rénale, les doses initiales des corticoïdes sont de l'ordre de 1 à 2mg/kg/j. On opère ensuite une réduction des doses par palier d'environ 2,5mg, toutes les deux à quatre semaines. Passées les premières semaines l'arrêt de la corticothérapie est préconisé par certains. Cependant, la majorité des équipes conservent une dose de maintenance de l'ordre de 5mg/j. Actuellement les doses initiales sont plus faibles et la décroissance se fait plus rapidement, sauf pour les patients immunisés.

Le traitement d'une crise de rejet aigu fait appel aux stéroïdes à hautes doses selon deux modalités :

- ⊙ Bolus de méthylprednisolone (500 à 1000 mg) trois jours de suite ;
- ⊙ « recyclage » en relevant la dose de prednisone orale à 2mg/kg pendant quelques jours puis en opérant une nouvelle réduction par paliers.

La réponse au traitement intervient normalement en moins d'une semaine. Passé ce délai, le rejet, s'il persiste, est qualifié de « cortico-résistant ».

- **Toxicité :**

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.

- **Précautions d'emploi :**

En cas de traitement par corticoïdes au long cours :

Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.

La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.

Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.

Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

On peut noter de nombreux effets secondaires aux corticoïdes :

- Sensibilité aux infections ;
- Retard de cicatrisation ;
- Retard de la croissance chez l'enfant ;
- Ostéoporose/nécrose aseptique osseuse (têtes fémorales) ;
- Fonte musculaire, hypercatabolisme ;
- Ulcère peptique, souvent révélé par hémorragie ou perforation ;
- Diabète aigu ou aggravation d'un diabète préexistant ;
- Rétention hydrosodée ; hypertension artérielle ;
- Cataracte ;
- Troubles psychiques ;
- Faciès cushingoïde, acné.

- **Femme enceinte et allaitement :**

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Chez la femme enceinte, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé. [8]

2.2.3.1.3 Anticalcineurines :

Ces agents se lient à des cibles protéiques intracellulaires, les immunophilines. Les complexes formés inhibent des enzymes, les calcineurines, qui agissent sur les promoteurs de la transcription de gènes de cytokines. [5]

2.2.3.1.3.1 La ciclosporine :

Les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine furent découvertes en 1972 par J.F. Borel, chercheur des laboratoires Sandoz.

- **Composition chimique et mode d'action :**

La ciclosporine (cyclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés dont l'efficacité immunosuppressive prolonge la survie des allogreffes d'organes (rein, cœur, foie, pancréas, poumon, intestin, grêle) et de moelle osseuse. Elle est dérivée d'un champignon : le *Tolypocladium inflatum*.

L'étude expérimentale de la ciclosporine a mis en évidence l'inhibition des réactions immunitaires à médiation cellulaire, de la production et de la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2.

La ciclosporine bloque les lymphocytes quiescents, en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Cette action apparaît spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, la ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire.

- **Utilisation :**

La ciclosporine est indiquée dans la prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique, elle est aussi indiquée dans le traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte).

- **Administration :**

Le Sandimmun[®], première présentation du produit, est une molécule lipophile dont la biodisponibilité est très variable.

Le Néoral[®], est une micro-émulsion qui a une meilleure biodisponibilité ce qui renforce son efficacité. [5] Les capsules peuvent être soit avalées intactes, soit mâchées (avec un grand verre d'eau).

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour.

Un contrôle régulier de la créatininémie doit être systématiquement effectué, ainsi qu'un contrôle régulier de la pression artérielle.

Lorsque l'adaptation posologique se fait en fonction des concentrations sanguines, il est recommandé de doser la ciclosporine dans le sang total. Si le plasma est utilisé, des conditions strictes de séparation plasma-hématies et de température (2 heures ; + 22°C) sont à respecter.

Chez l'enfant : la posologie n'est pas différente de celle de l'adulte.

Les doses initiales sont de 6 à 15 mg/kg/jour, avec décroissance progressive vers les doses d'entretien comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour.

Le traitement peut être associé à des doses réduites de corticostéroïdes, et éventuellement à de faibles doses d'azathioprine.

La ciclosporine, lorsqu'elle représente le premier traitement immunosuppresseur utilisé, doit être administrée préalablement à la greffe de moelle osseuse ou à la transplantation d'organe (4 à 12 heures).

La valeur de la concentration minimale de ciclosporine, déterminée le matin, juste avant l'administration d'une nouvelle dose (T0) doit se situer (les dosages étant effectués par une méthode déterminant spécifiquement la ciclosporine inchangée) dans une fourchette comprise entre 100 et 300ng/ml dans le sang total. Cette fourchette varie en fonction du type de greffe et de la période de prescription.

L'ajustement posologique est maintenant guidé par le C2 (taux 2 heures après la prise) et le C0 est quasiment abandonné.

- **Métabolisme :**

La solution buvable et les capsules de Neoral[®] sont bioéquivalentes. La concentration sanguine maximale, obtenue entre 1 à 6 heures avec Sandimmun[®], est plus rapidement atteinte (en 1 heure de moins) sous Neoral[®]. [10]

La ciclosporine est très fortement métabolisée par le foie (95%) et son élimination est essentiellement biliaire. Certains de ses métabolites pourraient également avoir des propriétés immunosuppressives.

Il n'y a pas de réduction de dose à opérer en cas d'insuffisance rénale. La ciclosporine n'est pas dialysable, ni hémofiltrable.

Le métabolisme hépatique rend compte des interactions nombreuses avec des molécules qui stimulent ou inhibent le système d'oxydation microsomial hépatique (cytochrome P450). En cas d'induction

enzymatique, l'élimination hépatobiliaire est accélérée et les taux sanguins baissent. [5]

- **Toxicité :**

La néphrotoxicité est l'effet secondaire majeur, dont l'importance a diminué avec la réduction des doses de ciclosporine par rapport aux protocoles initiaux.

Elle s'observe particulièrement en greffe rénale, mais affecte également les reins propres du receveur en cas de greffe d'autres organes.

Elle s'exprime particulièrement dans la période postopératoire précoce d'une greffe de rein, lorsque l'organe convalescent est très sensible à toute agression : c'est la toxicité interactive. La phase d'oligoanurie liée à la tubulopathie de conservation, si elle existe, peut être prolongée.

En dehors de cette situation, sa traduction est biologique : élévation de la créatininémie chez plus de 75% des patients. La dose-dépendance et la réversibilité sont admises, au moins au début, mais le diagnostic différentiel avec le rejet aigu en cas de greffe rénale n'est pas toujours évident et impose parfois le recours à la biopsie.

Une néphrotoxicité importante impose la réduction des doses de ciclosporine sous couvert de l'introduction d'autres agents immunosuppresseurs.

Cette néphrotoxicité est directement responsable d'une hypertension artérielle (HTA) associée à une stimulation du système rénine angiotensine et du système sympathique. De plus, cette HTA peut être majorée par la rétention hydrosodée induite par les corticostéroïdes.

On peut observer des signes de neurotoxicité, comme des tremblements de la fin des extrémités, des paresthésies... mais aussi des crises convulsives, surtout observées à l'occasion de traitements antirejet (potentialisation par des doses élevées de corticoïdes) sur un terrain épileptique préexistant, ou en association à une perturbation métabolique (hypomagnésémie).

Quoiqu'il en soit, une crise convulsive chez un greffé ne doit pas être rapporté à la neurotoxicité de la ciclosporine avant d'avoir éliminé une lésion organique cérébrale.

On peut observer une hépatotoxicité qui s'exprime par une choléstase ; la cytolyse est très rare et toujours modérée.

D'autres effets secondaires peuvent apparaître comme l'hirsutisme, très gênant chez la femme, l'hypertrophie gingivale qui impose une hygiène dentaire irréprochable et aussi une hyperkaliémie.

A long terme, la complication essentielle est l'hypercholestérolémie avec élévation du LDL-cholestérol. A long terme la principale complication est la toxicité rénale chronique qui se traduit par des

lésions histologiques vasculaires (hyalinose artériolaire), interstitielle (fibrose en bande) et tubulaire sur le greffon rénal et participe à sa dysfonction chronique.

- **Interactions médicamenteuses :**

Le métabolisme de la ciclosporine par le cytochrome P450 explique les nombreuses interactions médicamenteuses, entraînant un sous ou sur dosage.

On les retrouve dans le tableau 5 ci-dessous. [5]

<p>Augmentation des taux sanguins de ciclosporine :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Macrolides : erythromycine, clarithromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine. ▪ Antifongiques imidazolés : kétoconazole, itraconazole, fluconazole ▪ Inhibiteurs calciques : diltiazem, nicardipine, verapamil ▪ Corticoïdes : méthylprednisolone IV ▪ Antiarythmiques : amiodarone ▪ Anti-ulcéreux gastriques anti H2 : cimétidine
<p>Diminution des taux sanguins de ciclosporine :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antituberculeux : rifampicine, rifabutine ▪ Anticonvulsivants : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone ▪ Sulfamides anti-infectieux : triméthoprim ▪ Antifongiques : griséofulvine ▪ Millepertuis par voie orale.
<p>Addition d'effets néphrotoxiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amphotéricine B ▪ Aminosides : gentamicine, tobramycine, amikacine ▪ Sulfamides anti-infectieux : triméthoprim, seul ou en association ▪ Les AINS ▪ Les diurétiques thiazidiques
<p>Aggravation d'autres effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les diurétiques hyperkaliémisants et les sels de potassium aggravent l'hyperkaliémie induite par la ciclosporine. ▪ La nifédipine aggrave l'hypertrophie gingivale. ▪ Les statines et la colchicine entraînent des myalgies. (augmentation des CPK)

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses avec la ciclosporine.

- **Précautions d'emploi :**

Compte tenu des interférences avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, très variable d'un patient à l'autre, l'emploi de jus de pamplemousse est formellement déconseillé.

Le traitement par la ciclosporine doit être prescrit avec prudence en cas d'hyperuricémie ou d'hyperkaliémie.

Eviter les apports supplémentaires en potassium (y compris alimentaires) et les diurétiques d'épargne potassique.

L'attention du prescripteur est attirée sur la différence de biodisponibilité entre les différentes formulations de ciclosporine et sur la confusion possible lorsque la prescription est faite sous le nom de principe actif.

En cas de conversion du traitement Neoral[®] vers une autre formulation de ciclosporine, il convient d'établir un suivi approprié de la ciclosporinémie, de la créatininémie et de la tension artérielle.

Du fait du risque accru de survenue de cancer cutané, il est fortement déconseillé aux patients de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection.

La créatininémie doit être dosée préalablement au traitement. Une élévation, généralement dose-dépendante et réversible, de la créatininémie et de l'urée sanguine, est fréquemment observée lors du traitement : elle en représente la complication potentielle la plus sérieuse.

On peut observer une augmentation de la bilirubinémie et des concentrations sanguines des enzymes hépatiques ; il faut surveiller attentivement ces paramètres.

- **Grossesse et allaitement :**

Le Neoral[®] contient de l'alcool éthylique comme excipient. Si la quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière est comprise entre 50 mg et 3 grammes, ce médicament est dangereux chez les femmes enceintes. Il peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments.

Si la quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 grammes, ce médicament ne doit pas être pris chez les femmes enceintes.

2.2.3.1.3.2 Le tacrolimus :

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'effet immunosuppresseur a été identifié en 1983. [5]

- **Composition chimique et mode d'action :**

Au niveau moléculaire, les effets du tacrolimus sont induits par la liaison à une protéine cytosolique (FKBP12) responsable de l'accumulation intracellulaire du produit. De manière spécifique et compétitive, le complexe FKBP12-tacrolimus se lie et inhibe la calcineurine, conduisant à une inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T, en empêchant ainsi la transcription d'une partie des gènes des lymphokines. Le tacrolimus est un immunosuppresseur très puissant dont l'activité a été démontrée in vitro et in vivo.

Le tacrolimus inhibe notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Le tacrolimus supprime l'activation des lymphocytes T et la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines (telles que les interleukines -2 et -3 et l'interféron gamma) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Le tacrolimus est devenu un traitement reconnu comme immunosuppresseur primaire après transplantation pancréatique, pulmonaire, intestinale, mais surtout rénale. Dans des études prospectives publiées, le tacrolimus a été étudié en immunosuppression primaire chez près de 175 patients transplantés pulmonaires, 475 patients transplantés pancréatiques et 630 patients transplantés intestinaux. Dans l'ensemble, le profil de tolérance du tacrolimus dans ces études publiées apparaît similaire à celui qui a été rapporté dans les grandes études où le tacrolimus était utilisé comme immunosuppresseur primaire en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. [10]

- **Utilisation :**

Ce médicament est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et aussi dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

- **Administration :**

Le tacrolimus se présente sous forme de comprimés dosés à 0,5mg 1mg et 5mg appelé Prograf®.

Le tacrolimus est administré *per os* à la dose de 0,1 à 0,15mg/kg en deux prises.

Le dosage doit être adapté pour obtenir un taux sanguin résiduel compris entre 5-15ng/mL.

La posologie de tacrolimus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines. En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Le tacrolimus est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période initiale postopératoire. La dose de tacrolimus peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

En cas d'oubli, il ne faut pas prendre dose double pour compenser la dose oubliée. Il faut attendre le moment de la prochaine prise et continuer à prendre le traitement comme auparavant.

- **Toxicité :**

Le tacrolimus et la ciclosporine ayant une efficacité relativement similaire, le choix entre les deux produits doit tenir compte des effets secondaires qui sont légèrement différents. La néphrotoxicité étant la même, la différence se fait sur la neurotoxicité plus marquée du tacrolimus. De plus, l'effet diabétogène du tacrolimus est plus important.

Si une réduction des doses de tacrolimus et de corticoïdes permet souvent l'arrêt de l'insuline, cette complication peut être néanmoins irréversible.

En revanche, il n'entraîne ni hypertrophie gingivale, ni hirsutisme et surtout moins d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie. Il est intéressant de noter qu'il est possible de traiter certains rejets par une majoration de la dose de tacrolimus, sans recyclage par corticoïdes. [5]

- **Précautions d'emploi :**

Il est recommandé d'administrer la dose orale quotidienne en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette thermoformée.

Les gélules doivent être avalées avec un liquide (de l'eau de préférence).

En général, les gélules doivent être prises à jeun ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale.

En général, le traitement peut être débuté par voie orale ; si nécessaire, le contenu de la gélule peut être mélangé à de l'eau et administré par sonde naso-gastrique.

Il a été rapporté que le jus de pamplemousse augmente la concentration sanguine du tacrolimus et il doit donc être évité.

- **Interactions médicamenteuses :**

Inhibiteurs du métabolisme :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes augmentent les concentrations sanguines de tacrolimus

Des interactions fortes ont été observées avec des antifongiques tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole, l'antibiotique macrolide érythromycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple le ritonavir). Chez presque tous les patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en cas d'administration concomitante de ces substances.

Des interactions plus faibles ont été observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, le danazol, l'éthinylestradiol, l'oméprazole et la néfazodone.

Il a été montré in vitro que les substances suivantes sont des inhibiteurs potentiels du métabolisme du tacrolimus : bromocriptine, cortisone, dapson, ergotamine, gestodène, lidocaïne, méphénytoïne, miconazole, midazolam, nilvadipine, noréthindrone, quinidine, tamoxifène.

Inducteurs du métabolisme :

En clinique, il a été montré que les substances suivantes diminuent les concentrations sanguines du tacrolimus :

Des interactions fortes ont été observées avec la rifampicine, la phénytoïne ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ce qui peut nécessiter une augmentation de la posologie du tacrolimus chez presque tous les patients.

Des interactions cliniquement significatives ont également été rapportées avec le phénobarbital.

Il a été observé que les doses d'entretien de corticoïdes diminuent les concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration de doses élevées de prednisolone ou de méthylprednisolone dans le traitement du rejet aigu est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations sanguines de tacrolimus.

La carbamazépine, le métamizole et l'isoniazide peuvent diminuer les concentrations de tacrolimus.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments :

Le tacrolimus est un inhibiteur connu du CYP3A4 ; par conséquent, l'utilisation concomitante de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut modifier le métabolisme de ces derniers.

La demi-vie de la ciclosporine est prolongée en cas d'administration concomitante avec le tacrolimus. En outre, des effets néphrotoxiques synergiques/additifs peuvent se produire. Pour ces raisons, l'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée et il convient d'être prudent lors de l'administration de tacrolimus à des patients qui ont reçu préalablement de la ciclosporine.

Il a été montré que le tacrolimus augmente la concentration sanguine de la phénytoïne.

Comme le tacrolimus peut diminuer la clairance des contraceptifs stéroïdiens, avec pour résultat une augmentation de l'exposition hormonale, la prudence est recommandée lors du choix d'une méthode contraceptive.

Des informations limitées sont disponibles sur les interactions entre le tacrolimus et les statines. Les données disponibles suggèrent que la pharmacocinétique des statines n'est quasiment pas modifiée en cas d'association avec le tacrolimus.

Les études chez l'animal ont montré que le tacrolimus pouvait potentiellement diminuer la clairance et prolonger la demi-vie du pentobarbital et de l'antipyrine.

Autres interactions ayant compromis l'état clinique du patient :

L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peut augmenter ces effets (par exemple aminosides, inhibiteurs de la gyrase, vancomycine, cotrimoxazole, AINS, ganciclovir ou aciclovir).

Une néphrotoxicité accrue a été observée après l'administration concomitante d'amphotéricineB ou d'ibuprofène avec le tacrolimus.

Comme le traitement par tacrolimus peut provoquer une hyperkaliémie, ou majorer une hyperkaliémie préexistante, les apports élevés de potassium ou les diurétiques hyperkaliémisants (par exemple amiloride, triamterène ou spironolactone) doivent être évités.

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et peuvent rendre une vaccination pendant le traitement par tacrolimus moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Liaison aux protéines :

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Des interactions possibles avec d'autres médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (par exemple AINS, anticoagulants oraux ou antidiabétiques oraux) doivent donc être prises en considération.

- **Grossesse et allaitement :**

Les données observées chez l'Homme montrent que le tacrolimus peut traverser la barrière foeto-placentaire.

Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs.

A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Etant donné la nécessité d'un traitement, le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

En cas d'exposition in utero, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines). Chez le nouveau-né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié.

Les données chez l'Homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par ce médicament.

2.2.3.1.4 Les inhibiteurs de la m-TOR :

2.2.3.1.4.1 Le sirolimus : Rapamune®

Le Rapamune® nécessite une prescription initiale hospitalière.

- **Composition chimique et mode d'action :**

Il appartient également à la famille des macrolides.

Le sirolimus inhibe l'activation des cellules T induite par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires, tant dépendante qu'indépendante du calcium.

Les études ont démontré que ses effets sont médiés par un mécanisme différent de celui de la ciclosporine, du tacrolimus et des autres agents immunosuppresseurs.

Les données expérimentales suggèrent que le sirolimus se lie à la protéine cytosolique spécifique FKPB-12 et que le complexe FKPB 12-sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine (*mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR)) chez les mammifères, qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire.

L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le résultat net est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression. [11]

- **Utilisation :**

Ce médicament est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

- **Administration :**

Il est recommandé d'initier le traitement par sirolimus en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Ce médicament peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement.

Présentée en solution et en comprimé, la dose d'entretien de sirolimus est de 2mg/j. La posologie de sirolimus doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml.

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Afin de minimiser les fluctuations, le sirolimus doit être pris à la même heure par rapport à la prise de ciclosporine, soit 4 heures après la dose de ciclosporine, et soit toujours avec, soit toujours sans nourriture.

- En cas d'oubli, il faut prendre le médicament dès que possible, sauf si la prochaine dose de ciclosporine doit être prise dans les 4 heures. Ensuite, poursuivre le traitement de façon habituelle. Ne pas prendre de double dose pour compenser une dose oubliée et toujours respecter un intervalle d'environ 4 heures entre les prises de sirolimus et de ciclosporine.
- En cas d'oubli total d'une dose, il faut le signaler à son médecin.
- En cas de prise supérieure à celle prescrite : le patient devra consulter un médecin ou se rendre immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Avoir toujours avec soi la plaquette thermoformée du médicament, même si elle est vide.

- **Précautions d'emploi :**

Le sirolimus ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

- **Toxicité :**

Son avantage essentiel est l'absence de néphrotoxicité et d'HTA. Il est utilisé dans des protocoles ayant pour but de diminuer, voire de supprimer les anticalcineurines. Paradoxalement, il apparaît que le sirolimus augmente la toxicité rénale de la ciclosporine. C'est pourquoi la prescription concomitante de sirolimus et de ciclosporine ne doit pas dépasser 3 mois.

Les effets secondaires les plus fréquents peuvent être une augmentation des triglycérides et du cholestérol, une anémie et une thrombopénie.

L'apparition de pneumopathie interstitielle a été signalée, réversible à l'arrêt du traitement.

Des troubles de la sphère digestive (aphtose buccale, douleur abdominales, diarrhées) ont été décrits. [5]

- **Interactions médicamenteuses :**

Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et dans le foie. Le sirolimus est aussi un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P), pompe servant à l'excrétion de plusieurs médicaments, localisée dans l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination du sirolimus absorbé par voie systémique peuvent être influencées par les substances qui agissent sur ces protéines.

Les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine, clarithromycine, Diltiazem, Vérapamil...) réduisent le métabolisme du sirolimus et augmentent les concentrations sanguines du sirolimus.

Les inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine ou rifabutine...) augmentent le métabolisme du sirolimus et réduisent les concentrations sanguines du sirolimus.

La co-administration du sirolimus et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée

- **Grossesse et allaitement:**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de sirolimus chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Ce médicament ne doit pas être utilisé lors de la grossesse à moins d'une réelle nécessité.

Une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par sirolimus et pendant 12 semaines après l'arrêt de ce traitement.

Après l'administration de sirolimus radio marqué, la radioactivité est excrétée dans le lait des rates allaitantes. L'excrétion de sirolimus dans le lait maternel n'est pas connue. Le sirolimus pouvant entraîner des effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement. [12]

2.2.3.1.4.2 L'évérolimus : Certican®

Certican® est un médicament soumis à une prescription initiale hospitalière.

- **Composition chimique et mode d'action :**

Il appartient à la classe des macrolides.

L'évérolimus est un inhibiteur du signal de prolifération qui prévient le rejet d'allogreffe dans les modèles d'allogreffe de rongeurs et de primates non humains. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale des cellules T activées par un antigène, médiée par des interleukines spécifiques de la cellule T telles que l'interleukine-2 et l'interleukine-15.

L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs, et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G1 du cycle cellulaire.

L'évérolimus possède un mode d'action différent de celui de la ciclosporine. Dans des modèles précliniques d'allogreffe, l'association d'évérolimus et de ciclosporine était plus efficace que l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul.

- **Utilisation :**

Ce médicament est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Ce médicament doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

- **Administration :**

Ce médicament est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Ce médicament

doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg 2 fois par jour, à débiter dès que possible après la transplantation. La dose journalière de ce médicament doit toujours être administrée par voie orale, en 2 prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas

Les patients recevant ce médicament peuvent nécessiter des adaptations posologiques en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique.

Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle.

L'incidence des épisodes de rejets aigus confirmés par biopsie a été plus élevée chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients de race noire peuvent nécessiter une dose plus élevée de ce médicament pour obtenir une efficacité similaire à celle des autres patients. Les données d'efficacité et de tolérance sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation d'évérolimus chez les patients de race noire.

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, il faut prendre la dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'horaire habituelle. Il ne faut pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée et appeler le médecin en cas de doute.

- **Précautions d'emploi :**

La dose journalière de ce médicament doit toujours être administrée par voie orale, en 2 prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion, et toujours au même moment par rapport aux repas. Ce médicament est réservé à la voie orale.

Il ne faut pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

Ce médicament n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à haut risque immunologique.

La pharmacocinétique de l'évérolimus n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une surveillance étroite des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

- **Toxicité :**

Une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant ce médicament en association avec une dose standard de ciclosporine sous forme de microémulsion que chez les patients sous azathioprine.

Cet effet suggère que ce médicament potentialise la néphrotoxicité induite par la ciclosporine. Cet effet est potentiellement réversible avec une réduction des doses de ciclosporine; cependant, les données relatives à l'administration de ce médicament avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 100 ng/ml après 6 mois sont limitées en transplantation cardiaque.

- **Interactions médicamenteuses :**

L'association de ce médicament et d'inhibiteurs (par exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, tétracycline, rifampicine, ritonavir) ou d'inducteurs (par exemple rifampicine, rifabutine) puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque lié à une interaction potentielle.

Une surveillance des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total est recommandée en cas d'administration concomitante de ce médicament avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4, ainsi qu'après l'arrêt de leur administration

- **Grossesse et allaitement :**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment une embryotoxique/foetotoxique.

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement par ce médicament, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

L'excrétion d'évérolimus dans le lait maternel n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré que l'évérolimus et/ou ses métabolites passaient dans le lait des rates allaitantes. Par conséquent, les femmes traitées par ce médicament ne doivent pas allaiter. [12]

2.2.3.2 Les immunosuppresseurs biologiques :

2.2.3.2.1 Sérum antilymphocytaire polyclonal :

Ils ont été mis au point par Woodruff, Medawar et Monaco dans les années 1960 et utilisés cliniquement dès 1965.

Actuellement, les globulines antilymphocytaires (ALG) ou antithymocytaire (ATG) sont surtout utilisées pendant la période d'induction d'une greffe rénale, permettant de retarder l'introduction de la ciclosporine au moment où la fonction rénale est stabilisée.

Ce sont des sérums hétéroloques. Des lymphocytes ou des thymocytes humains sont injectés à des animaux, plus volontiers des lapins. Ceux-ci s'immunisent contre les nombreux antigènes portés par ces cellules. Leur sérum est recueilli par saignée puis soumis à différentes opérations de purification et d'absorption. [5]

L'ALG ou lymphoglobuline est en arrêt de commercialisation. Il ne reste que la Thymoglobuline ou l'ATG.

2.2.3.2.1.1 Immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine lapine :

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier.

- **Composition et mode d'action :**

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif agissant sur les lymphocytes T.

Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est le suivant :

- La déplétion lymphocytaire constitue probablement le mécanisme principal de l'immuno-suppression induite par l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.
- Ce médicament reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que les CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR et HLA de classe I.
- Les lymphocytes T sont éliminés de la circulation par une lyse dépendant du complément et, plus encore, par un mécanisme d'opsonisation mettant en jeu le système des cellules monocytophagocytaires.
- L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains, outre son effet de déplétion des lymphocytes T, déclenche d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires liées à son activité immunosuppressive.

- **Utilisation :**

La thymoglobuline[®] est indiquée dans l'immunosuppression en transplantation pour prévenir et traiter le rejet de greffe. Elle est aussi indiquée dans le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante.

- **Administration :**

Le schéma posologique dépend de l'indication proposée, du régime d'administration et de l'éventuelle association à d'autres immunosuppresseurs. Les recommandations suivantes peuvent servir de référence. Le traitement peut être interrompu sans réduction progressive de la dose.

- **Précautions d'emploi :**

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est habituellement administrée dans le cadre d'un protocole thérapeutique associant plusieurs agents immunosuppresseurs.

Les doses quotidiennes nécessaires de corticoïdes et d'antihistaminiques intraveineux seront administrées avant la perfusion d'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains est perfusée après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium 0,9% ou de glucose à 5%.

Il faut perfuser lentement dans une veine de gros calibre. Adapter la vitesse de perfusion de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains doit toujours être utilisée sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier.

Certaines réactions indésirables sévères peuvent être liées à la vitesse de perfusion. Les patients doivent être attentivement surveillés pendant la perfusion.

A cause du risque de réactions de type maladie sérique, des précautions particulières seront prises chez les patients ayant déjà reçu des immunoglobulines de lapin.

En cas d'apparition de réactions indésirables, on peut soit diminuer la vitesse de perfusion, soit interrompre la perfusion jusqu'à disparition des symptômes.

L'administration doit être immédiatement et définitivement arrêtée en cas de survenue d'une réaction anaphylactique. En cas de réaction ou de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

- **Toxicité :**

La surveillance de la numération et de la formule sanguine doit être poursuivie pendant deux semaines après l'arrêt du traitement. Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- infections aiguës qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire ;
- allergie connue aux protéines de lapin ou à l'un des composants de la préparation.

- **Interactions médicamenteuses :**

Les associations à prendre en compte sont :

Ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil : risque d'immunosuppression excessive avec risque de lympho-prolifération.

Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains peut induire la formation d'anticorps qui réagissent avec d'autres immunoglobulines de lapin.

L'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains peut interférer dans les tests ELISA faisant intervenir des anticorps de lapin, pendant une période de deux mois.

- **Grossesse et allaitement :**

L'innocuité des immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Par conséquent, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains ne sera prescrite au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

L'innocuité des immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains au cours de l'allaitement n'a pas été établie.

Par conséquent, l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains ne doit être prescrite au cours de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue. [13]

2.2.3.2.1.2 Immunoglobuline anti-thymocyte humain d'origine équine :

Ce médicament est uniquement réservé à l'usage hospitalier et ne sera bientôt plus commercialisé

- **Composition et mode d'action :**

L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains est un immunosuppresseur sélectif agissant essentiellement sur les lymphocytes T.

L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que le récepteur des cellules T et CD3, les molécules HLA de classe I, les co-récepteurs CD4 et CD8, les molécules de co-activation ou molécules d'adhérence CD2, CD5, CD11a et CD18.

Le mécanisme d'action de l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains est le suivant :

- La déplétion lymphocytaire constitue probablement le mécanisme principal de l'immunosuppression induite par l'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains.
- L'essentiel de l'effet immunosuppresseur repose sur un mécanisme de lyse massive de lymphocytes T dépendant du complément, intéressant les cellules circulantes et ganglionnaires.
- L'immunoglobuline équine anti-thymocytes humains, outre son effet de déplétion des lymphocytes, déclenche d'autres réponses fonctionnelles lymphocytaires liées à son activité immunosuppressive.

- **Utilisation :**

La lymphoglobuline[®] est indiquée, dans le cadre de protocole d'immunosuppression en transplantation, dans la prévention et le traitement du rejet de greffe.

- **Administration :**

Ce produit est habituellement utilisé dans le cadre d'un protocole thérapeutique associant plusieurs immunosuppresseurs.

Dans la prévention du rejet de greffe, la posologie est de 10 mg/kg/jour pendant 10 jours. De façon exceptionnelle, les patients peuvent être traités moins de 10 jours ou jusqu'à 21 jours.

Il est recommandé de débiter le traitement le jour de la transplantation. Le traitement peut être interrompu sans diminution préalable de la dose.

- **Précautions d'emploi :**

Ce médicament doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier spécialisé.

Certaines mises en garde et précautions d'emploi doivent être observées avec soin pour prévenir la survenue, limiter l'intensité ou favoriser la régression des réactions indésirables.

Certaines réactions indésirables, comme le "syndrome de la première dose" par libération de cytokines, peuvent être liées à une vitesse d'administration excessive. La vitesse de perfusion recommandée doit être rigoureusement respectée. Les patients doivent être attentivement surveillés pendant toute la durée de la perfusion et particulièrement pendant la première heure qui devra se faire à un débit moindre.

Une prémédication par corticostéroïdes est indispensable pour prévenir ces manifestations ou limiter leur intensité.

En cas de réactions allergiques, l'administration doit être immédiatement et définitivement arrêtée. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de cet état devra être instauré immédiatement. Le matériel de réanimation doit être disponible à proximité du malade.

A cause du risque de maladie sérique, les patients, ne nécessitant pas un traitement corticostéroïde de maintenance, recevront une corticothérapie orale débutée après la dernière perfusion de ce médicament pour prévenir la maladie sérique ou limiter son intensité. En l'absence de signes de maladie sérique, la corticothérapie sera poursuivie pendant 10 jours puis arrêtée progressivement en 7 à 10 jours.

La survenue d'une maladie sérique doit conduire à suspendre définitivement le traitement par ce médicament. Il est alors possible de compléter la cure en utilisant des immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains.

Le risque de neutropénie et thrombopénie doit conduire à surveiller la numération formule sanguine pendant la période du traitement puis dans les 2 semaines suivant son arrêt.

Il faut administrer la lymphoglobuline® par voie intraveineuse dans une veine volumineuse à gros débit et dans les conditions suivantes :

- injecter par voie intraveineuse un anti-histaminique et un corticoïde une heure avant les premières perfusions ;
- diluer ce médicament dans un soluté isotonique;

- la perfusion ne devra pas dépasser 10 ml/heure pendant la première heure.

- adapter la vitesse de la perfusion de façon à ce que la durée totale de la perfusion soit au minimum de 4 heures. Il est conseillé de réaliser la perfusion en 8 à 12 heures.

- **Toxicité :**

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- infection sévère non contrôlée contre-indiquant l'introduction ou la majoration du traitement immunosuppresseur,
- allergie connue aux protéines équine ou à l'un des composants de la préparation.

- **Interactions médicamenteuses :**

Les associations à prendre en compte susceptibles de provoquer une immunosuppression excessive, avec risque d'infection opportuniste ou de syndrome lymphoprolifératif : tout autre médicament immunosuppresseur, en particulier un inhibiteur de la synthèse des cytokines (ciclosporine, tacrolimus) ou un inhibiteur de la synthèse de l'ADN (azathioprine, mycophenolate mofetil).

Les associations avec les vaccins vivants atténués peuvent entraîner un risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.

Les tests ELISA utilisant des immunoglobulines équine peuvent être faussés.

- **Grossesse et allaitement :**

L'innocuité des immunoglobulines équine anti-thymocytes humains au cours de la grossesse n'a pas été établie et ne seront pas, par conséquent, prescrits au cours de la grossesse.

L'innocuité des immunoglobulines équine anti-thymocytes humains au cours de l'allaitement n'a pas été établie, et ne seront pas, par conséquent, prescrits au cours de l'allaitement.

2.2.3.2.2 Sérum antilymphocytaire monoclonal :

La fusion de cellules myélomateuses avec des plasmocytes de souris préalablement immunisées abouti à la formation d'hybridomes dotés de la double propriété d'immortalité et de sécrétion d'une immunoglobuline. Après clonage de l'hybridome produisant l'anticorps recherché, il est mis en culture.

La technique de production la plus courante fait appel à l'injection de ces hybridomes dans la cavité péritonéale de souris. L'ascite en résultant contient les anticorps recherchés.

2.2.3.2.2.1 OKT3 :

- **Composition chimique et mode d'action :**

Ce médicament (murmonab-CD3) est un anticorps monoclonal murin dirigé contre l'antigène (CD3) des lymphocytes T humains.

Cet anticorps est une immunoglobuline biochimiquement purifiée possédant une chaîne lourde d'environ 50.000 daltons et une chaîne légère d'environ 25.000 daltons. Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une préparation d'anticorps monoclonal, cette solution stérile est une préparation d'anticorps homogène, reproductible, présentant une activité constante et mesurable vis-à-vis des lymphocytes T humains.

Le muromonab CD3 inhibe le rejet des greffes, très vraisemblablement en bloquant la fonction de tous les lymphocytes T qui jouent un rôle important dans le rejet aigu.

Il réagit avec une molécule dont il bloque la fonction ; cette molécule (CD3) de 20.000 daltons est présente dans la membrane des lymphocytes T humains, elle a été associée in vitro au récepteur de l'antigène des lymphocytes T et elle est indispensable à la transduction du signal. La liaison de ce médicament aux lymphocytes T entraîne une activation précoce des lymphocytes T, qui conduira à la libération de cytokines, puis, ultérieurement, par un blocage des fonctions de ces lymphocytes T.

Après la fin d'un traitement par muromonab CD3, la fonction des lymphocytes T revient habituellement à la normale dans un délai d'une semaine.

In vivo, le muromonab CD3 réagit avec la plupart des lymphocytes T du sang périphérique et des lymphocytes T des tissus de l'organisme, mais on n'a pas observé que le produit réagissait avec d'autres éléments hématopoïétiques ou d'autres tissus.

Chez tous les patients évalués, une diminution rapide et simultanée du nombre de lymphocytes T circulants CD2+, CD3+, CD4+ et CD8+, a été observée, diminution qui intervenait dans les minutes suivant l'administration de ce médicament.

Cette diminution du nombre de lymphocytes T CD3+ résulte de l'interaction spécifique entre ce médicament et l'antigène CD3 présent à la surface de tous les lymphocytes T.

L'activation des cellules T entraîne la libération de nombreuses cytokines et lymphokines, qui sont vraisemblablement responsables de nombreuses manifestations cliniques aiguës observées après administration de muromonab CD3.

Alors que l'on ne détecte pas de cellules CD3+, une augmentation du nombre de cellules circulantes CD4+ et CD8+ a été enregistrée entre le 2ème et le 7ème jour.

La présence de ces cellules CD4+ et CD8+ n'influence pas l'inhibition du rejet. Après la fin du traitement par ce médicament, les cellules CD3+ réapparaissent rapidement et atteignent les niveaux pré-thérapeutiques en l'espace d'une semaine.

Cependant, chez certains patients, une augmentation du nombre de cellules CD3+ a été observée avant la fin du traitement par ce médicament. Cette réapparition des cellules CD3+ a été attribuée au développement d'anticorps neutralisants anti-muromonab CD3, anticorps qui, à leur tour, empêchent ce médicament de se lier à l'antigène CD3 des lymphocytes T.

- **Utilisation :**

L'orthoclone[®] est un médicament réservé à l'usage hospitalier indiqué dans le traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques ou cardiaques, résistant aux stéroïdes.

- **Administration :**

La posologie recommandée de muromonab CD3 dans le traitement du rejet aigu résistant aux stéroïdes d'allogreffes rénales, hépatiques et cardiaques est de 5 mg par jour en injection intraveineuse directe pendant 10 à 14 jours. Le traitement doit débuter dès que le rejet aigu cortico-résistant est diagnostiqué.

L'expérience clinique étant limitée chez l'enfant, aucune adaptation spécifique de la posologie en fonction du poids corporel ne peut être conseillée à l'heure actuelle.

Il est fortement conseillé d'administrer 8 mg/kg de succinate de méthylprednisolone sodique par voie intraveineuse, 1 à 4 heures avant la première dose de ce médicament, afin de diminuer l'incidence et la sévérité des réactions consécutives à la première dose.

Ce médicament est une solution protéique, stérile, limpide, incolore, tamponnée ayant un pH de 7,0 +/- 0,5. Il peut se former quelques fines particules translucides, elles n'affectent pas la l'efficacité du produit.

Avant l'administration, il est nécessaire de vérifier les ampoules afin de détecter la présence éventuelle de particules et d'un changement de coloration.

En l'absence d'agent bactériostatique dans ce produit, il convient de respecter une technique aseptique de manipulation. L'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture et la partie non utilisée de la solution doit être éliminée.

Ce médicament sera préparé pour l'injection en prélevant la solution dans une seringue à travers un filtre de 0,20 ou 0,22 micromètre liant faiblement les protéines. Jeter le filtre et fixer une nouvelle aiguille pour l'injection intraveineuse directe.

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Il est déconseillé d'ajouter d'autres médicaments ou substances ou de les injecter simultanément par la même voie d'abord veineuse. Si la même tubulure intraveineuse est utilisée pour administrer successivement plusieurs médicaments différents, la tubulure doit être rincée au moyen de solution physiologique avant et après l'injection de ce médicament. [15]

- **Toxicité :**

Les effets secondaires pourraient être liés à la libération brutale de cytokines du fait de l'activation des cellules T produites par l'anticorps. Ils sont maximaux durant les 48 premières heures.

Le danger le plus important est la survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel pouvant être fatal. Il est impératif de ne pas administrer d'OKT3 à un patient en état de surcharge hydrique.

Lors des premières administrations, on observe presque constamment des frissons, fièvre et tachycardie. L'intensité de ces effets secondaires est telle que l'utilisation de l'OKT3 est devenue exceptionnelle. [5]

- **Interactions médicamenteuses :**

Les traitements concomitants (azathioprine, corticostéroïdes, ciclosporine) peuvent contribuer aux effets neuropsychiatriques, infectieux, néphrotoxiques, thrombotiques et/ou néoplasiques signalés chez les patients traités par muromonab CD3.

En outre, l'utilisation d'indométacine par quelques patients qui recevaient simultanément un traitement par ce médicament peut avoir contribué au développement de certains phénomènes encéphalopathiques et d'autres phénomènes centraux.

- **Grossesse et allaitement :**

Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles d'être enceintes tout comme chez les femmes qui allaitent.

Il n'a pas été conduit d'étude de reproduction chez l'animal sous muromonab CD3. [15]

En pratique, ce médicament n'est presque plus utilisé, à cause de ses nombreux effets secondaires.

2.2.3.2.2 Anticorps dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2 ou anti-CD25 :

Deux molécules sont disponibles :

- | | |
|--|-----------------------------------|
| ⇒ Le basiliximab (Simulect®), produit chimérisé ; | } Réservés à l'usage hospitalier. |
| ⇒ Le daclizumab (Zenapax®), produit humanisé ; | |

- **Composition chimique :**

Le **basiliximab** est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2, récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. Le basiliximab se lie spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25 présent à la surface des lymphocytes T activés exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2, et de ce fait empêche la liaison de l'interleukine-2, signal de prolifération des lymphocytes T. Un blocage complet et constant du récepteur de l'interleukine-2 est maintenu aussi longtemps que les taux sériques de basiliximab dépassent 0,2 microgrammes/ml (ce qui est le cas pendant 4 à 6 semaines). Lorsque les concentrations redescendent en dessous de ce niveau, l'expression de l'antigène CD25 retourne aux valeurs initiales en 1 à 2 semaines. Le basiliximab n'entraîne pas de libération de cytokines ni de myélosuppression.

Les concentrations sériques du récepteur soluble de l'interleukine-2 augmentent pendant les 2 à 3 premières semaines suivant l'administration de basiliximab. Ces niveaux sont maintenus tant que les sites du récepteur à l'interleukine-2 sont saturés par le basiliximab. Quand ces sites ne sont plus saturés, les concentrations de récepteur soluble de l'interleukine-2 retrouvent leur niveau initial observé avant la transplantation en une à deux semaines.

Le **daclizumab**, un anticorps anti-Tac recombinant humanisé agit comme antagoniste du récepteur de l'interleukine 2. Le daclizumab se fixe de manière hautement spécifique à la sous-unité alfa, ou Tac du complexe récepteur à haute affinité pour l'IL-2 exprimé sur les cellules T activées. Par cette fixation le daclizumab inhibe la fixation d'IL-2 à son récepteur et son activité biologique. L'administration de ce médicament inhibe l'activation IL-2-dépendante des lymphocytes, voie-clé de la réponse immunitaire cellulaire à l'origine du rejet d'allogreffe.

Utilisé selon le schéma thérapeutique recommandé, le daclizumab sature les récepteurs Tac pendant environ 90 jours chez la majorité des patients. Des anticorps sont apparus chez environ 9 % des patients traités par Zenapax® dans les essais cliniques mais ni l'efficacité, ni la tolérance, ni les taux sériques de daclizumab, ni aucun autre paramètre cliniquement pertinent n'ont semblé affectés.

- **Utilisation :**

Ils sont indiqués dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique *de novo*, et doit être utilisé en association avec des protocoles immunosuppresseurs incluant ciclosporine et corticoïdes, chez les patients non hyperimmunisés.

- **Administration :**

La solution reconstituée de Simulect[®] peut être administrée soit en injection intraveineuse en bolus, soit en perfusion intraveineuse en 20-30 minutes.

Le volume de Zenapax[®] contenant la dose appropriée est ajouté à 50 ml de sérum physiologique stérile à 0,9 % puis est administré par voie intraveineuse sur une période de 15 minutes. Il peut être injecté par voie veineuse périphérique ou centrale.

Les protocoles recommandent une première injection avant la greffe, et 2 à 5 administrations ultérieures, mais de nombreuses variations existent.

Pour le Simulect[®], le protocole standard consensuel consiste en une injection de 20 mg le jour de la greffe et une seconde 4 jours après.

Pour le Zenapax[®], le protocole consensuel standard consiste en une 1^{ère} injection de 1 mg/kg à J0 puis 4 autres injections à J14, J28, J42 et J56.

- **Toxicité :**

Aucun effet indésirable n'est rapporté.

- **Interactions médicamenteuses :**

Il n'y a pas d'interactions métaboliques à prévoir avec les immunoglobulines telles que ces deux médicaments.

Les thérapeutiques suivantes de la transplantation ont été utilisées lors des essais cliniques avec ce médicament, sans que des interactions ne soient mises en évidence : ciclosporine, mycophénolate mofétil, ganciclovir, aciclovir, tacrolimus, azathioprine, immunoglobulines antithymocytaires, muromonab-CD3 (OKT3), et corticoïdes.

- **Grossesse et allaitement :**

Ces médicaments sont contre-indiqués durant la grossesse. Ils possèdent des effets pharmacologiques potentiellement dangereux pour le déroulement de la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception adéquate pour prévenir une grossesse et doivent la poursuivre seize semaines après la dernière dose.

Ils sont également contre-indiqués durant l'allaitement car ils possèdent des effets pharmacologiques potentiellement dangereux pour le nouveau-né exposé via le lait maternel. L'allaitement doit donc être évité. [16] [17]

2.2.3.3 Protocoles d'immunosuppression :

Les différents immunosuppresseurs sont diversement associés selon l'organe greffé et l'équipe utilisatrice dans le cadre de « protocoles d'immunosuppression ».

Ces associations sont théoriquement justifiées car les différents immunosuppresseurs interviennent en des points différents de la cascade cellulaire aboutissant au rejet. Leur but est d'obtenir un effet additif ou synergique pour une moindre toxicité individuelle de chaque molécule.

L'introduction de nouveaux agents au cours de la dernière décennie a permis des progrès significatifs dans le contrôle du rejet aigu. Ils ont amélioré la survie des greffons mais aussi et surtout amélioré la survie des patients et leur qualité de vie. Le taux de rejets aigus en greffe rénale est très bas, de l'ordre de 10 à 20% dans la plupart des études publiées, ce qui laisse présager un taux de survie à long terme du greffon élevé.

Il ne faut pas oublier qu'une immunosuppression lourde augmente la survie du greffon mais également les risques de cancers et d'infections.

Les effets néphrotoxiques ou métaboliques de certains agents, en particulier les corticoïdes et les inhibiteurs des calcineurines, motivent des tentatives de réduction ou d'épargne qui doivent rester prudentes, en particulier chez les patients à haut risques immunologiques.

Jusqu'au début des années 1990, le protocole le plus répandu était le triple traitement associant la ciclosporine, l'azathioprine et des doses modérées de corticoïdes.

Beaucoup d'équipes de greffe rénale privilégiaient l'induction séquentielle, utilisant un sérum antilymphocytaire pendant les premiers jours jusqu'à normalisation de la fonction rénale.

Au cours des dernières années, le mycophénolate mofétil a supplanté l'azathioprine. Le tacrolimus, après avoir suscité beaucoup d'espoir a été un peu mis de côté à cause de nombreux problèmes d'intolérance.

En revanche le sirolimus, et l'évérolimus sont dotés de propriétés antiproliférative sur plusieurs lignées de cellules néoplasiques et ont probablement une indication spécifique dans le contexte de patients transplantés ayant un antécédent de cancers ou une tumeur évolutive.

D'ailleurs ces traitements sont maintenant prescrits à forte dose en oncologie.

Aujourd'hui, la place des anticorps monoclonaux anti IL2-R par rapport aux globulines antithymocytes est bien définie, puisqu'environ 60 à 70% des patients reçoivent de nos jours ce type d'induction.

La recherche des meilleurs protocoles à faible toxicité reste active.

Deux sujets font l'objet d'études intensives :

- La réduction ou la non-utilisation des inhibiteurs de la calcineurine ;
- La limitation de l'usage des corticoïdes. **[5]**

Partie 3 : L'éducation thérapeutique

3.1 Généralités :

3.1.1 Qu'est ce que l'éducation thérapeutique?

L'éducation thérapeutique est un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants.

L'éducation thérapeutique s'adresse aux patients atteints essentiellement de maladies chroniques (par exemple diabète, asthme, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, greffes...), mais aussi de maladies de durée limitée (par exemple, épisodes pathologiques nécessitant un traitement anticoagulant ou antalgique prolongé). Les pathologies en cause sont souvent asymptomatiques en dehors de leurs manifestations initiales, mais elles nécessitent au quotidien de la part des patients une adhésion étroite aux diverses modalités du traitement et de la surveillance (prise de médicaments, suivi de régime, auto-surveillance de paramètres biologiques, etc.) afin d'éviter la survenue de complications.

L'organisation de l'éducation thérapeutique est devenue aujourd'hui une nécessité du fait :

- de l'accroissement du nombre des malades chroniques
- de la mauvaise observance fréquente des prescriptions qui diminue l'efficacité de la prise en charge thérapeutique – en particulier pour ce qui est de la survenue de complications aiguës ou chroniques de la maladie causale – et qui fait courir le risque de complications liées au traitement lui-même
- de l'évolution des attitudes et comportements des patients vis à vis de la santé et des professionnels de santé : difficultés face à une diffusion incontrôlée des connaissances médicales, demande d'informations et de participation aux décisions médicales le concernant, acquisition de droits (droits des patients ou droits des usagers), émergence d'une " citoyenneté de santé ".

3.1.2 Les fondements de la réflexion :

- Les références : Un groupe d'experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS) a fait un certain nombre de recommandations sur le sujet. Cette réflexion s'inscrit également dans la continuité des orientations de la Charte d'Ottawa.
- La démarche est construite sur des choix éthiques et déontologiques qui affirment les droits du patient à une prise en charge et à une protection de son état de santé, à l'information et la dignité, à des soins de qualité.
- L'éducation thérapeutique du patient doit être fondée sur des valeurs : responsabilité (partage de la responsabilité thérapeutique soignant/soigné), respect, autonomie, équité, accessibilité..., sur des critères de qualité et sur la clarification des différents corpus théoriques et des champs de savoir.
- Certaines limites doivent être identifiées :
 - L'éducation du patient est indissociable des pratiques de soin.
 - Il est fondamental que soit respectée la liberté individuelle
 - Il importe de veiller aux problèmes d'accessibilité : accès aux soins, accès aux savoirs, ainsi qu'à l'articulation entre dépistage et éducation.
 - Il faut s'assurer de l'efficacité des traitements recommandés et de leur validation, avant de les inclure dans une démarche d'éducation thérapeutique.
 - Des bénéfices doivent être attendus en termes de résultats directs : modification des savoir et des comportements, amélioration de la santé, amélioration de la qualité de vie du patient et en termes de conséquences économiques : diminution des coûts pour le patient, amélioration du rapport coût-efficacité des dépenses de santé.

3.1.2.1 Des critères de qualité :

Des critères de qualité de l'éducation du patient sont proposés par l'OMS Europe dans son rapport sur l'éducation thérapeutique du patient :

- *L'éducation thérapeutique du patient doit être un processus systématique d'apprentissage centré sur le patient.*
- *Elle doit prendre en compte d'une part les processus d'adaptation du patient à la maladie, le sentiment de maîtrise, les représentations de la santé et de la maladie, les aspects socioculturels,... et d'autre part les besoins objectifs et subjectifs, exprimés ou non, des patients.*
- *Elle doit être intégrée au traitement et aux soins.*
- *Elle concerne la vie quotidienne du patient et son environnement psychosocial, et doit impliquer autant que possible la famille et l'entourage proche.*
- *C'est un processus continu, qui doit être adapté en permanence à l'évolution de la maladie et de l'état de santé, du patient et de sa vie; c'est une partie de la prise en charge au long cours.*

- Elle doit être structurée, organisée et proposée systématiquement à tous les patients.
- Elle doit utiliser des méthodes et moyens variés d'éducation et d'apprentissage.
- Elle est multiprofessionnelle, et multidisciplinaire, et nécessite un travail en réseau.
- Elle doit inclure l'évaluation du processus d'apprentissage et de ses effets.
- Elle est réalisée par des professionnels de santé formés à cet effet.

3.2 Stratégies et principe de l'éducation thérapeutique du patient :

3.2.1 Une nouvelle stratégie de prise en charge des maladies chroniques :

Il s'agit de mettre en place une nouvelle stratégie de prise en charge des maladies chroniques, dans un système de santé encore majoritairement tourné vers les maladies aiguës alors que " les rôles des soignants sont diamétralement différents dans ces deux situations thérapeutiques". Elle nécessite une réorganisation des soins et une intégration de modèles explicatifs.

La démarche éducative s'appuie sur l'établissement d'un diagnostic éducatif, culturel et social. Ce diagnostic doit permettre au professionnel :

- d'identifier les représentations du patient, ses croyances, ses attitudes et ses connaissances vis-à-vis de la maladie, de la physiologie concernée par la maladie, et du traitement.
- d'identifier le type de "gestion" ou "contrôle" qu'a le patient de sa maladie: soit un contrôle interne permettant une attitude active, soit un contrôle externe amenant une attitude passive. Il faut noter que ce type de gestion dépend fortement de certaines variables : homme ou femme, niveau socioculturel, insertion sociale, entourage familial...
- d'identifier son stade d'acceptation de la maladie, d'identifier et comprendre ses priorités.

La relation ne se limite pas au soignant et au patient, mais doit aussi intégrer autant que possible l'entourage familial.

L'interaction avec les familles est indispensable s'il s'agit d'un enfant. Le support social revêt une importance majeure dans la gestion d'une maladie chronique

Ce diagnostic permet également au patient de mieux se connaître et de savoir ce qu'il peut attendre de l'éducateur.

Les contenus de l'éducation sont d'ordre cognitifs (connaître la maladie, les traitements...), pratiques (mise en œuvre du traitement). Ils doivent également intégrer tout le savoir acquis sur le patient dans son contexte psycho-social.

Différents niveaux d'éducation peuvent être distingués.

Par exemple, deux ou trois niveaux sont actuellement définis pour la prise en charge éducative des patients diabétiques :

- un premier niveau "de survie" comprend l'apprentissage des gestes élémentaires d'auto-soin ;
- un second niveau permet de développer une auto-prise en charge fine dans les différents domaines, de la diététique aux soins du pied.
- un troisième niveau, ayant pour objectif de répondre à des demandes des patients encore plus personnalisées (notamment l'exploration des difficultés spécifiques des patients en échec) est proposé à certains patients ayant déjà acquis les deux premiers niveaux.

Il faut viser l'autonomisation du patient, dans le cas où celle-ci est acceptable et bénéfique pour sa santé. Il est fondamental que cette autonomisation soit progressive et respectueuse des désirs et des capacités de la personne et de son environnement.

1. Une complémentarité éducation individuelle / éducation en groupe doit pouvoir être envisagée.
2. Comme pour toute éducation, il n'existe pas une méthode pédagogique universelle pour l'éducation des patients. La pédagogie de la santé "emprunte à la plupart des méthodes connues dans les différents secteurs de l'éducation, mais aussi en crée régulièrement de nouvelles. Globalement, le choix pédagogique est déterminé par quatre types de considérations : la catégorie d'âge du patient, les objectifs pédagogiques, le respect de certains principes fondamentaux de l'apprentissage, le contexte dans lequel s'effectue l'éducation." **[18]**
3. Pour assurer le développement et améliorer les pratiques de l'éducation du patient, tant dans les activités quotidiennes de soins, que dans la formation ou la recherche, il est indispensable d'établir des cadres théoriques, des référentiels clairs et explicites. Il est indispensable de veiller à ce que :
 - chaque programme ou action ait explicitement identifié le modèle ou la théorie sur lesquels il se fonde,
 - les modèles choisis et utilisés correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques,
 - les modèles soient congruents avec les principes éthiques sous-jacents à l'éducation thérapeutique.

3.2.1.1 L'évaluation des pratiques professionnelles et de leur impact sur le patient :

Elle doit permettre de mesurer :

- les effets à court, moyen et long terme : modification des savoirs et des savoir-faire, meilleure acceptation de la maladie, amélioration de la santé et de la qualité de vie - appréciées au moyen d'indicateurs subjectifs et objectifs.
- le processus et la qualité de l'éducation du patient, la capacité du processus à générer certains effets : l'évaluation portera sur la formalisation et la visibilité des pratiques, les contenus éducatifs, les outils éducatifs, l'organisation, la faisabilité.
- le changement des pratiques.
- l'incidence économique.

3.2.2 La recherche :

La recherche est indispensable pour alimenter un corpus théorique, faire progresser la réflexion, formuler des hypothèses, intégrer l'expérience du terrain, élaborer les contenus et les méthodes, guider l'évaluation des pratiques.

Les connaissances sont encore parcellaires, que ce soit par pathologie ou par problématique.

Les principes à respecter pour toute recherche engagée dans ce domaine sont les suivants :

1. La perspective épistémologique doit être cohérente avec les principes de l'éducation du patient, et en particulier son interdisciplinarité est indispensable ;
2. La recherche doit s'appuyer sur le corpus de savoirs existant (y compris les recherches existantes et les revues scientifiques spécialisées) ;
3. Les référentiels théoriques doivent être aussi interdisciplinaires, ou alors propre à l'éducation pour la santé et l'éducation du patient (qui sont interdisciplinaires). En d'autres termes, il n'y a pas d'intérêt à une recherche strictement biomédicale, ou pédagogique, ou épidémiologique, etc...

Les recherches devraient porter sur :

- les expériences et les représentations de la maladie, des traitements, de la physiologie,
- les comportements des malades et leurs divers déterminants,
- l'organisation des connaissances et leurs modalités de mise en œuvre,
- les interactions entre soignants-éducateurs et patients,
- les processus d'éducation du patient,
- les effets des méthodes, outils et programmes,

- l'intégration des résultats de la recherche dans la pratique éducative : outils, méthodes, formation des soignants-éducateurs.

Il peut s'agir de recherche appliquée (ou recherche de développement), de recherche-action ou de recherche évaluative.

La coopération internationale dans la recherche doit également être encouragée :

Il existe actuellement quatre équipes de recherche francophones expérimentées (et reconnues, notamment pour leur multidisciplinarité) en éducation du patient, qui travaillent sur des domaines complémentaires :

- Bobigny
- Genève
- Bruxelles
- l'unité INSERM 341

Des collaborations internationales à l'échelle de l'Europe devraient être mises en place systématiquement.

3.3 La formation des professionnels :

3.3.1 Constat :

1. Si l'on assiste à un début de généralisation de l'éducation thérapeutique du patient en pratique hospitalière et un développement naissant en médecine de ville (réseaux...), les pratiques médicales demeurent encore majoritairement centrées sur le soin curatif et la maladie aiguë. Les aspects psychosociaux et pédagogiques sont insuffisamment pris en compte dans les soins.
2. Dans la formation des professionnels de santé, on perçoit l'émergence discrète de formations en éducation du patient, en lien avec une demande croissante des professionnels. Toutefois les formations "classiques" restent largement majoritaires et centrées sur le soin curatif et la maladie aiguë. Les sciences humaines sont très faiblement représentées dans les formations initiales et continues et elles manquent surtout d'intégration.

3.3.2 Les professionnels impliqués dans l'éducation thérapeutique du patient :

L'éducation thérapeutique du patient concerne tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des maladies chroniques ou prolongées ou de certaines maladies de durée limitée : médecins généralistes et spécialistes (hospitaliers et libéraux), pharmaciens, dentistes, psychologues, sages-femmes, professions paramédicales (hospitalières et libérales), diététiciens.

Elle concerne aussi des intervenants non soignants qui doivent être pris en compte dans l'organisation de la prise en charge des maladies chroniques : le patient lui-même, les associations de patients, les travailleurs sociaux.

3.3.3 Formation des professionnels de santé à la méthodologie de l'éducation thérapeutique du patient :

L'éducation thérapeutique doit être réalisée par des professionnels formés à cet effet et justifiant de compétences validées, en particulier pédagogiques, auxquelles leur formation initiale les a actuellement peu ou pas préparés. Cette formation doit permettre aux professionnels l'acquisition d'une compétence nouvelle qui s'inscrit dans le cadre de leur activité de soins, sans devenir une sous-spécialité.

Un enseignement généraliste concernant la problématique et la méthodologie de l'éducation thérapeutique du patient devra obligatoirement être dispensé à tous les futurs professionnels de santé dans le cadre de leur cursus de formation initiale, selon des modalités spécifiques à chacune des formations. Il importe en effet de favoriser l'apparition d'une culture commune en éducation du patient.

3.3.4 Compétences attendues des professionnels :

Elles ont été définies par le groupe d'experts de l'OMS Europe :

Les soignants doivent être en mesure de :

- adapter leurs comportements professionnels aux patients et à leur affection (chronique/aiguë).
- adapter la prise en charge thérapeutique aux patients, considérés individuellement et en tant que membres d'une famille ou d'un groupe.
- articuler leurs rôles et actions avec ceux de leurs collègues soignants-éducateurs avec lesquels ils coopèrent.
- communiquer de manière empathique avec les patients.
- reconnaître les besoins des patients (objectifs, définis par les soignants, et subjectifs, propres aux patients et à leur vie).
- prendre en compte l'état affectif, le vécu, l'expérience et les représentations des patients.
- aider les patients à apprendre (se préoccuper de ce qu'ils apprennent et non seulement de ce qu'on leur enseigne).
- enseigner aux patients à "gérer" leur maladie et utiliser adéquatement les ressources sanitaires, sociales et économiques disponibles ;
- aider les patients à organiser leur "mode de vie".
- éduquer les patients et les conseiller sur la réaction face aux crises et épisodes aigus, ainsi que sur les facteurs personnels, psychosociaux et environnementaux qui influencent leur manière de gérer leur état de santé.

- choisir et utiliser adéquatement les techniques et outils éducatifs disponibles (contrat pédagogique, brochures explicatives ou aide-mémoire, témoignages de patients,...).
- prendre en compte, dans les traitements et soins de longue durée, les dimensions éducative, psychologique et sociale.
- évaluer les effets thérapeutiques de l'éducation, tant cliniques que biologiques, psychosociaux, pédagogiques, sociaux et économiques), et ajuster le processus éducatif.
- évaluer régulièrement et ajuster les pratiques et performances éducatives des soignants.

3.4 Organisation du système :

3.4.1 Le champ concerné par l'éducation thérapeutique du patient :

La prise en compte de l'éducation thérapeutique du patient dans l'organisation du système de santé suppose de clarifier les limites du champ couvert par ce type de prise en charge. Cette problématique renvoie à la définition de l'éducation du patient. L'éducation du patient est une des pratiques de soin qui relève bien du champ sanitaire.

Compte tenu des relations entre les pathologies chroniques et leurs complications ou leurs facteurs de risque, il importe de privilégier une organisation du système qui permette une approche globale de la prise en charge du patient en matière d'éducation thérapeutique du patient.

La définition de ce qui est inclus dans l'éducation thérapeutique du patient, de son contenu peut être travaillée à partir des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé. Elle suppose de partir des besoins des patients qui varient selon les pathologies et le type de patients pour une pathologie donnée.

Une fois que le contenu de l'éducation thérapeutique pour une pathologie donnée et un type de patient sont précisés, leur prise en compte dans le système de santé peut être envisagée.

Une logique de classification des patients en fonction de leurs besoins doit permettre ultérieurement une organisation adaptée des prises en charge des patients par classes. Pour chaque classe, un exemple concret pour le diabète est donné.

A terme, il convient de compléter cet exercice de faisabilité en réalisant cet exercice concret sur quelques pathologies ciblées. Outre le diabète, il s'agit des pathologies suivantes :

- asthme
- hypertension artérielle
- maladies coronariennes dans la prévention des récives.
- Immunosuppression du patient transplanté.

3.4.2 Description des classes de patients définies en fonction de leurs besoins en termes d'éducation thérapeutique :

Pour chaque pathologie, la première étape consiste à définir les grands axes de l'éducation thérapeutique du patient et ce, par grands types de patients. Les premiers travaux semblent s'orienter vers une typologie sommaire en trois classes de patients, correspondant à des besoins de prise en charge différents. Cette typologie en trois classes semble être transposable, quelle que soit la pathologie, mais méritera probablement des adaptations.

- **Classe 1**

En classe 1, on retrouve les patients stabilisés, ne nécessitant pas un traitement trop lourd de leur maladie.

Leur prise en charge vise à leur permettre d'acquérir :

- une connaissance de la maladie.
- une formation à la nutrition et, plus généralement, à une hygiène de vie qui contribue à l'amélioration de leur état de santé.
- une information relative aux droits du patient en rapport avec leur pathologie.

Le patient relevant de la classe 1 bénéficie d'une éducation thérapeutique qui lui permet de participer à sa prise en charge en étant acteur de la surveillance de sa pathologie. Il acquiert les apprentissages cliniques et techniques fondamentaux nécessaires à une auto-surveillance.

Il faut noter que les patients bénéficiant d'une éducation thérapeutique lors de la découverte initiale de la maladie relèvent de la classe 3, car cette phase se situe, le plus souvent, dans un contexte de décompensation de la maladie.

Exemple du diabète (Classe 1)

Seuls les patients non insulino-dépendants peuvent relever de cette classe. La nature du traitement des patients insulino-dépendants explique qu'ils soient systématiquement affectés à la classe 2 ou à la classe 3.

Sont donc affectés à cette classe les patients non insulino-dépendants dont l'état est stabilisé, qui ne présentent pas de complication liée au diabète, et pas de pathologie associée laissant présager un risque de décompensation.

L'éducation thérapeutique du patient diabétique lors de la découverte initiale de la maladie relève aussi de la classe 3.

Les patients diabétiques non insulino dépendant de classe 1 bénéficient d'une éducation qui leur permet d'acquérir :

- une connaissance de la maladie.
- une connaissance de leur traitement : éducation diététique, explication de la prescription médicamenteuse.
- une connaissance des modalités de surveillance de la maladie, qu'il s'agisse de l'auto-surveillance ou de la surveillance effectuée par des soignants : explication des démarches relatives au suivi du patient (auto-surveillance et recours au soignant), initiation et apprentissage de la détermination de la glycosurie; apprentissage de auto-surveillance glycémique...

Il s'agit d'une liste indicative qui ne vise pas à un recensement exhaustif de ce qui doit être fait dans le cadre d'une éducation de classe 1 d'un patient diabétique, mais plutôt à expliciter, par des exemples concrets, le type d'apprentissages concernés.

• **Classe 2**

Les patients de la classe 2 présentent des besoins spécifiques qui complexifient l'éducation thérapeutique du patient. Ces besoins spécifiques sont liés à des caractéristiques du patient qui supposent que le contenu de l'éducation soit différencié, pour tenir compte notamment d'une pathologie nécessitant un traitement complexe (diabète insulino dépendant), de l'existence d'une ou plusieurs pathologies associées, d'une situation qui comporte un risque majoré de décompensation (femme enceinte par exemple), ou encore d'un mode de vie particulier (sportifs notamment).

Outre ces besoins spécifiques, ces patients nécessitent également une éducation thérapeutique comportant les éléments décrits pour les patients de la classe 1

Exemple du diabète niveau 2 :

- patients particulièrement jeunes.
- femmes enceintes.
- sportifs.
- patients diabétiques insulino dépendants.

Il ne s'agit que d'une liste indicative des types de patients dont les besoins spécifiques expliquent que, bien que la logique de contenu soit de même nature que pour la classe 1, le contenu lui même est modifié.

- **Classe 3**

Les patients relevant de la classe 3 sont ceux qui présentent un déséquilibre marqué de la maladie, une décompensation ou des complications, liés à une non-observance des recommandations formulées, ou survenant malgré le suivi des préconisations antérieures.

Il s'agit donc de patients "lourds", pour lesquels le risque de récives est majoré, ce qui justifie un effort particulier.

La découverte initiale de la maladie dans un contexte de décompensation relève également de la classe 3 et non du niveau 1.

Exemple du diabète classe 3 : rétinopathie diabétique, pied diabétique, diabète insulino-dépendant inaugural...

3.4.3 Les acteurs :

Nous avons vu que, selon le type de patients, les actions d'éducation thérapeutique à envisager varient, et qu'une répartition des patients selon leurs besoins en matière d'éducation thérapeutique permet de définir 3 classes. L'appartenance d'un patient à une classe donnée expliquera que sa prise en charge en termes d'éducation thérapeutique mobilise des ressources variables.

- **Les acteurs concernés : une approche pluridisciplinaire**

On peut schématiquement lister les intervenants dans l'éducation thérapeutique des patients de la façon suivante :

- patients
- associations de patients
- médecins généralistes libéraux
- médecins spécialistes libéraux
- médecins exerçant en établissement de santé
- paramédicaux exerçant en établissement de santé
- psychologues exerçant en établissement de santé
- infirmier(e)s libéraux
- diététicien(ne)s libéraux
- kinésithérapeutes libéraux
- autres paramédicaux libéraux

On constate en matière d'éducation thérapeutique du patient que les intervenants, à commencer par le patient lui-même, ne sont pas tous forcément des soignants. Ils doivent néanmoins tous être pris en compte dans l'organisation de la prise en charge des pathologies chroniques, même si la participation des acteurs non soignants à l'éducation du patient ne relève pas d'un financement de l'assurance maladie.

L'intérêt de la participation du patient à sa prise en charge et des associations de patients a en effet été souligné.

En outre, la pluridisciplinarité constitue un élément majeur en matière d'éducation thérapeutique du patient. Elle suppose donc que l'accent soit mis sur la coordination entre ces différents acteurs et entre les structures participant à l'éducation thérapeutique du patient.

3.4.4 Organisation et accès à l'éducation :

L'organisation du système de santé pour tenir compte de la nécessité de réponse aux besoins des patients en matière d'éducation thérapeutique suppose une répartition géographique satisfaisante des niveaux de prise en charge, quelle que soit la pathologie et quel que soit le niveau d'éducation considéré.

Cette condition est indispensable à l'accès à l'éducation thérapeutique pour des patients d'un territoire géographique donné. Selon le contenu de l'éducation thérapeutique, déterminé en fonction des besoins des patients (et donc selon la classe dont relève le patient), cette accessibilité géographique se traduira par des contraintes de distance différentes. Il semble souhaitable de garder à l'éducation dite "fondamentale", dont bénéficieront les patients de classe 1, un caractère de proximité, afin de favoriser l'accès des patients qui ne sont pas forcément sensibilisés à la nécessité d'une éducation en rapport avec la pathologie chronique qu'ils présentent.

A contrario, les patients relevant de la classe 3 nécessitent une prise en charge complexe en matière d'éducation thérapeutique. Ils sont probablement moins nombreux que ceux qui relèvent de la classe 1. On peut envisager que la concentration de moyens nécessaires à leur prise en charge soit moins dispersée sur une région donnée.

L'accessibilité doit être également "culturelle". Ce point mérite d'être approfondi, en tenant compte notamment des expériences de rapprochement entre médecins généralistes et travailleurs sociaux pour améliorer l'accès aux soins des patients en situation précaire.

Au niveau régional, le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée à ses besoins, ce qui suppose une coordination entre les différents acteurs d'une même région travaillant en éducation thérapeutique du patient, de façon à faciliter un accès à une éducation thérapeutique, complexifiée par la survenue d'une complication de la pathologie chronique par exemple.

L'existence d'une fiche de liaison aidant à ces changements de types et de lieux de prise en charge paraît particulièrement intéressante.

Une organisation du système de santé intégrant l'éducation thérapeutique du patient nécessite donc un échange d'informations entre les différents acteurs et suppose également que les différents intervenants s'engagent à respecter un cahier des charges de qualité en matière d'éducation thérapeutique du patient.

L'organisation des prises en charge doit rester souple pour faciliter l'engagement des professionnels de santé dans ce type de démarche et favoriser l'accès aux soins des patients.

3.4.5 Liens entre acteurs/structures et classes de patients :

Les actions d'éducation thérapeutique du patient pour des patients relevant de la classe 1 ne nécessitent pas, a priori, de recours au plateau technique hospitalier.

Elles pourraient être assurées par des médecins de ville formés, généralistes ou spécialistes en lien avec d'autres professionnels de santé, l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire dans l'éducation du patient étant systématiquement souligné.

Les actions de niveau 2 et/ou 3 peuvent justifier le recours à un établissement de santé, pour bénéficier notamment du plateau technique disponible, ainsi que de la diversité des intervenants sur un même site.

Des expériences semblent montrer que cette pluridisciplinarité peut être obtenue par une coordination des différents acteurs qui interviennent dans l'éducation du patient. Elles comportent, dans la plupart des cas, des séances collectives de formation. Ainsi, le développement de l'éducation thérapeutique du patient, en dehors du cadre hospitalier qui semble devoir être réservé à des situations plutôt complexes, suppose la possibilité de "séances d'éducation de groupe".

Cette pluridisciplinarité, favorisée par la réunion sur un même site géographique des différents acteurs peut se concevoir de façon plus souple, en prévoyant les modalités de coordination entre les intervenants.

3.4.6 Exemples d'organisation :

- **En établissement de santé**

L'exemple d'établissements de santé qui ont intégré l'éducation thérapeutique du patient à leur projet d'établissement montre l'intérêt de dispositifs favorisant la coordination entre les différents intervenants.

Il peut s'agir de dispositifs structurés à travers la mise en place d'unité ou de comité intra hospitalier, visant à définir et à soutenir les actions ou programmes en éducation du patient, à mettre en œuvre des formations par des équipes multidisciplinaires et à faciliter des actions transversales au sein de l'établissement de santé.

- **En médecine de ville**

D'autres expériences en éducation du patient montrent que des actions associant des médecins généralistes, des spécialistes, d'autres professionnels de santé et des associations de patients aboutissent depuis

déjà plusieurs années à une éducation thérapeutique du patient dispensée à des horaires aménagés pour tenir compte des contraintes des patients.

- **Réseaux ville hôpital**

Enfin, les organisations de type "réseau ville-hôpital" paraissent également adaptées à une amélioration de la prise charge du patient en matière d'éducation thérapeutique du patient, car elles coordonnent le système de soins hospitalier et le système de soins de ville.

- **La nécessité de garder des dispositifs souples**

Ces différentes illustrations n'ont pas pour objet de proposer une "organisation type", en ville ou à l'hôpital. Elles soulignent néanmoins la nécessité d'une structuration de l'éducation thérapeutique des patients et d'une formation des professionnels concernés. Elles seront complétées par l'exploitation de l'enquête sur les actions d'éducation thérapeutique du patient réalisées en établissement de santé ainsi que par des enquêtes réalisées dans le secteur ambulatoire.

3.5 Quelques principes de l'éducation thérapeutiques du patient transplanté :

3.5.1 Qui éduque-t-on ?

En pré-greffe, seulement quelques patients vont-êtré pris en charge spécifiquement dans cette organisation.

Il s'agit de patient « à risque » :

- Les patients ayant subi un échec lors d'une greffe précédente.
- Les patients que l'on sait non observant lors de leur traitement en pré-greffe.
- Les patients ayant des difficultés de langage, de part leur nationalité, ou leur catégorie socioculturelle.
- Les patients déficients intellectuels.
- Les patients non autonomes.
- ...

Le but est alors de connaître les acquis et de travailler avec eux à trouver des solutions.

En post-greffe, tous les patients transplantés seront pris en charge par l'équipe d'éducation thérapeutique.

3.5.2 Quel sont les buts de l'éducation thérapeutique du patient transplanté ?

Concrètement et brièvement :

- Le patient apprend à connaître le nom des médicaments leur utilisation, ainsi que leur dosage.
- S'il ne sait pas lire, il peut les reconnaître grâce aux différentes formes et couleurs.
- Evidemment, le patient devra connaître l'heure et le moment des prises de médicaments par rapport aux différents repas, ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli de prise.
- On explique au patient l'importance d'appeler son centre de transplantation à chaque prescription de ville pour des pathologies intercurrentes, pour éviter toutes interactions médicamenteuses et contre-indications.
- On lui explique aussi l'importance de joindre son centre de transplantation s'il a le moindre doute sur quelque sujet qu'il soit.
- ...

3.5.3 Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient transplanté :

On peut remarquer que dans le rapport de la Direction Générale de la Santé (DGS) (3.4.3), le pharmacien d'officine n'est jamais cité. Il est mentionné sous le terme « autres paramédicaux libéraux » dans les acteurs de l'éducation thérapeutique.

Pourtant le pharmacien d'officine a un rôle important dans l'éducation thérapeutique de ses patients et particulièrement dans celle des patients transplantés.

En effet, le patient transplanté est un patient polymédicamenté, qui peut présenter quelques difficultés :

- Dans la première année suivant sa greffe, le patient transplanté se rendra environ 30 fois dans son centre de transplantation pour suivre l'évolution de son traitement et de sa greffe.
- Parfois il devra effectuer plusieurs centaines de kilomètres pour s'y rendre, attendre son tour patiemment en salle d'attente (de plus en plus remplie), faire quelques prises de sang, rencontrer l'infirmière éducatrice, le médecin...Il est donc envisageable et fort probable que le patient ne soit pas réceptif à tout ce qui lui sera dit lors de cette journée. Peut-être ne sera-t-il pas réceptif à une modification de traitement malgré l'insistance qui lui sera accordé. Le pharmacien de ce patient aura alors un rôle à jouer dans l'éducation de son patient, qui, une fois en face de lui, sera probablement beaucoup plus réceptif. Pourquoi alors ne pas privilégier une communication directe entre centre de

transplantation et pharmacie d'officine ? Un simple carnet de liaison pourrait être utilisé à cet effet.

- De même, les résultats des prises de sang effectuées le matin en arrivant à son centre de transplantation ne sont connus que tard dans la journée alors que le patient est déjà rentré chez lui. Les éventuelles modifications de posologies ou de traitements sont alors communiquées par téléphone au patient. Ne serait-il pas judicieux d'impliquer le pharmacien d'officine du patient dans ce type de démarche ?
- Lors de la première année suivant la greffe, le patient transplanté devrait automatiquement faire appel à son centre de transplantation en cas de pathologie intercurrente, mais ce n'est pas forcément toujours respecté. A chaque prescription de ville, il est nécessaire que le patient en fasse part à son centre. Le pharmacien d'officine devrait pouvoir s'en charger.
- Il arrive fréquemment qu'un patient transplanté aille à la pharmacie chercher une avance de traitement. C'est alors au pharmacien d'être vigilant sur les possibles erreurs d'interprétation comme par exemple « Prograf[®] 5, pour Prograf[®] 0,5 ». Comme pour tout autre patient, le pharmacien doit consulter l'historique médicamenteux avant d'avancer un tel produit.
- Le dossier pharmaceutique (DP) mis en place dans certaines régions et qui commence à s'étendre est un outil formidable pour le suivi du patient. Il permet aux pharmaciens de partager les données nominatives relatives aux délivrances de médicaments, afin de prévenir les interactions médicamenteuses. **[19]**

Actuellement, le pharmacien d'officine n'est que très peu mis à contribution dans l'éducation thérapeutique du patient transplanté. Il en a pourtant les compétences, les moyens et l'envie.

Partie 4 : Le conseil officinal au patient transplanté :

4.1 Le conseil officinal :

4.1.1 Définition :

Le Code de la Santé Publique (CSP) par l'article R4235-48 [20] définit la dispensation comme un processus spécifique d'analyse, de préparation et de conseil. Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe.
2. La préparation éventuelle des doses à administrer.
3. La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

Le conseil officinal est donc un des aspects essentiels du métier de pharmacien puisqu'il permet la distinction entre la délivrance et la dispensation d'un médicament. Le pharmacien ne saurait être considéré comme un commerçant, mais comme un professionnel de santé à part entière qui engage sa responsabilité décisionnelle.

4.1.1.1 Le conseil avec prescription médicale :

La dispensation des médicaments par le pharmacien oblige celui-ci à mettre quotidiennement en pratique les connaissances scientifiques acquises à l'université. Certaines d'entre elles doivent être régulièrement réactualisées.

La pharmacologie doit donc lui permettre, non seulement de connaître les mécanismes d'action des médicaments, mais aussi d'appréhender les modulations de l'effet thérapeutique dues aux variations pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

Une fois l'ordonnance validée (identification, conformité à la réglementation, respect de la législation), le pharmacien doit accompagner la délivrance des médicaments des recommandations relatives aux précautions d'emploi afférentes à l'administration et relatives aussi à la prévention de certains effets indésirables qui peuvent apparaître ou être exacerbés par l'inobservance et l'automédication. [21]

Compte tenu de l'*idiosyncrasie*, c'est-à-dire de la susceptibilité personnelle à un médicament, le pharmacien doit se souvenir de certaines notions fondamentales de physiologie, de pharmacologie et de physiopathologie.

Certains facteurs individuels et d'hygiène de vie modifient la pharmacocinétique des médicaments ; notamment :

- L'alimentation
- L'abus de tabac
- Les facteurs génétiques
- L'âge
- Le cas particulier de la femme enceinte
- L'insuffisance rénale
- L'insuffisance hépatique
- Les affections cardio-vasculaires
- Les maladies du tube digestif
- Le poids
- ...

Si certains facteurs de variations de l'effet thérapeutique des médicaments peuvent être corrigés, d'autres en revanche peuvent être prévenus ou sensiblement atténués. Dans cette optique, le pharmacien incitera le malade à suivre certaines règles. Les facteurs d'hygiène de vie seront particulièrement mis en avant : Alimentation équilibrée, activité physique...

Ces facteurs peuvent particulièrement améliorer l'effet thérapeutique.

La prescription simultanée de plusieurs médicaments est fréquente : elle doit être constamment sous tendue par une connaissance précise et rigoureuse du mécanisme connu ou probable des interactions, car si les unes sont bénéfiques, d'autres peuvent être redoutables. Certains médicaments vont volontairement être associés afin d'obtenir une meilleure efficacité, une toxicité plus faible, et une correction des effets indésirables.

Hormis le cas où 2 médicaments sont administrés simultanément afin de potentialiser ou d'inhiber leurs effets, le médecin et le pharmacien veillent quotidiennement à éviter la survenue d'interactions médicamenteuses.

Rappelons aussi que désormais, les ordonnances sont de plus en plus souvent rédigées en Dénomination Commune Internationale (DCI). Cette évolution associée au droit de substitution du pharmacien renforce encore le devoir d'explication et de conseil du pharmacien puisque le produit délivré peut ainsi différer du médicament tel qu'il est inscrit sur l'ordonnance.

Dans le cas du patient transplanté, s'il s'agit d'une prescription de ville, le pharmacien doit vraiment s'assurer que le patient a contacté son centre de transplantation pour lui faire part de son traitement inter-récurent.

Surtout si la transplantation a été réalisée dans l'année, car c'est la période critique pour le patient transplanté.

Il en va pour toutes les prescriptions, même celles qui semblent « quelconques ». Il est par exemple contre-indiqué de donner un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à un patient transplanté rénale, à cause de la toxicité rénale de celui-ci. A cause du risque hémorragique induit par ceux-ci, les AINS sont contre indiqués chez tous les patient transplantés. En effet, ce sont des patients considérés comme « à risque » et peuvent être amenés à subir un geste invasif.

Si le patient n'a pas effectué la démarche d'appeler son centre, le pharmacien doit s'en charger pour lui.

4.1.1.2 Le conseil sans ordonnance :

4.1.1.2.1 Les différents types de conseils sans ordonnance :

4.1.1.2.1.1 L'automédication :

L'automédication est l'institution d'un traitement médicamenteux par le patient, sur sa propre initiative et sans prescription médicale.

Dans un cas sur deux, les produits consommés sont potentiellement dangereux. L'automédication est autant pratiquée par les sujets qui consultent que par ceux qui ne consultent jamais. Elle peut être favorisée par l'utilisation d'anciennes ordonnances, par la présence de médicaments déjà acquis, ou fournis par l'entourage et sur « sa recommandation ».

L'automédication est souvent « justifiée » par le patient car elle évite le dérangement du médecin. Elle est fréquente lorsque les symptômes sont facilement reliés à un diagnostic courant. L'automédication est facilitée par le fait que les médicaments vendus sans ordonnance représentent près de 50% de la production pharmaceutique française.

On voit ici le rôle essentiel du pharmacien d'officine face à l'automédication ; ses conseils devront inciter à mettre en œuvre des mesures hygiéno-diététiques, à vérifier l'absence de signes alarmants, mais aussi d'éviter des interactions médicamenteuses, grâce au dossier pharmaceutique (DP) par exemple.

L'automédication touche tous les médicaments, car ces patients ont souvent l'habitude de conserver les médicaments non utilisés lors de précédente prescription. Certains, même périmés, sont parfois réutilisés.

Le risque majeur de l'automédication est qu'elle conforte le malade dans l'idée qu'il souffre d'une « petite maladie » car les symptômes présents sont calmés par le traitement que le patient s'est choisi.

De plus, l'automédication peut retarder un diagnostic en masquant momentanément le véritable degré des symptômes.

L'automédication peut conduire à l'utilisation inappropriée et dangereuse de médicaments, et peut bien évidemment engendrer la survenue d'effets indésirables. **[21]**

4.1.1.2.1.2 La médication familiale :

La médication familiale correspond aux médicaments de prescription médicale facultative (PMF), selon la classification européenne.

Ces médicaments sont destinés à des traitements symptômes de courte durée, pour des affections bénignes, demandés ou choisis par le patient et/ou conseillés par le pharmacien (voire par le médecin). Ces médicaments non remboursés peuvent faire l'objet d'une publicité grand public.

Dans tous les cas d'achat de médicaments sans prescription, le pharmacien, conformément à l'article R.4235-48 du CSP a « un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. »

4.1.1.3 Les avantages du conseil officinal

4.1.1.3.1 Le pharmacien : un professionnel soumis à un code de déontologie :

De part ses connaissances accumulées durant son cursus universitaire et son expérience professionnelle, le pharmacien est apte à répondre à la demande des patients sur de nombreux points, qu'ils soient médicaux ou plus généraux.

Soumis à un code de déontologie, il a entre autres le devoir d'exercer sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel, d'actualiser ses connaissances, mais surtout il est tenu au secret professionnel [22].

4.1.1.3.2 La proximité des officines et les horaires larges d'ouverture :

De part leur répartition géographique, leurs horaires larges d'ouverture et le service de garde défini par l'article L5125-22 du CSP [20], une officine, et donc un pharmacien, est toujours disponible à proximité pour répondre aux besoins de santé courants, et ce sans rendez-vous.

4.1.1.3.3 Une orientation sans retard vers le médecin lorsque cela s'avère nécessaire :

L'institution d'un traitement médicamenteux par le patient sur sa propre initiative peut être potentiellement dangereuse, non seulement par les problèmes iatrogéniques qu'il peut engendrer, mais également par le retard d'une prise en charge médicale lorsque celle-ci est nécessaire.

En effet, si une prise en charge officinale est possible dans la majorité des cas, certaines associations de symptômes, ou encore l'association d'un symptôme avec une maladie chronique sous-jacente, peuvent être le

signe d'une pathologie nécessitant une consultation auprès d'un médecin. Grâce à un interrogatoire détaillé du patient et à ses connaissances en physiopathologie, le pharmacien est apte à définir si le traitement du patient est de son ressort ou non.

Rappelons qu'outre l'obligation morale, l'orientation du patient vers un médecin lorsque cela s'avère nécessaire est également une obligation légale définie par le Code de déontologie par l'article R4235-62 [21] : « Chaque fois qu'il lui paraît nécessaire, le pharmacien doit inciter ses patients à consulter un praticien qualifié ».

4.1.1.3.4 La valorisation du rôle du pharmacien :

Le pharmacien se doit d'exploiter au maximum ses connaissances, sa capacité d'écoute, mais aussi sa chaleur humaine afin de délivrer un conseil de qualité adapté à la personne qui lui fait face. C'est cet ensemble de facteurs qui permet la mise en confiance du patient, et donc la reconnaissance du pharmacien en tant que véritable spécialiste du médicament par le grand public.

A noter l'importance du conseil puisque 75 % des français achètent des médicaments sans ordonnance [22].

4.1.1.4 Les « médicaments d'automédication »

4.1.1.4.1 Définition :

La directive européenne 92/26 CEE dispose que les médicaments « susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale » sont soumis à prescription médicale obligatoire. L'article L5132-6 du Code de la Santé Publique établit en France le système de listes sur lesquelles ces produits sont inscrits.

Par défaut, tous les autres produits dits « hors liste » peuvent être délivrés sans ordonnance et font donc partie du panel des médicaments conseil [23].

On distingue alors deux types de médicaments conseil. D'une part les produits remboursables aux assurés sociaux dès lors qu'ils sont soumis à une prescription médicale, regroupés sous le terme « médicaments semi-éthiques », d'autre part les spécialités de prescription médicale non obligatoire et non remboursables communément appelées « médicaments conseil » ou encore « OTC » du vocable anglais « Over The Counter », faisant allusion à la topographie des pharmacies américaines où ces médicaments sont directement accessibles au public, au-delà du comptoir.

4.1.1.4.2 Les médicaments semi-éthiques ou remboursables :

Ce terme désigne des médicaments ne comportant pas dans leur formule de substance vénéneuse, ou à dose exonérée. Ils peuvent faire l'objet d'un remboursement par les organismes de protection sociale dès lors qu'ils figurent sur une prescription médicale.

En raison de cette possibilité de remboursement, ces médicaments sont soumis à la même réglementation de prix et de publicité que les médicaments de prescription obligatoire. Leur prix est réglementé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) et inscrit sur la vignette. La communication grand public leur est interdite.

4.1.1.5 Les « spécialités conseil »

4.1.1.5.1 Les médicaments déremboursés :

Entre 1999 et 2001, l'ensemble des médicaments remboursables a fait l'objet d'une réévaluation de leur service médical rendu (SMR).

835 spécialités ont reçu la mauvaise note de SMR insuffisant, justifiant les mesures qui ont, par la suite, baissé leur prix et leur taux de remboursement [24]. Le déremboursement est total lorsque la commission de transparence estime que leur efficacité ne justifie pas leur prise en charge par la collectivité.

Il est important de souligner que, contrairement à l'idée que se fait le grand public de ce type de médicament, un service médical rendu jugé insuffisant ne signifie pas que le médicament soit inefficace.

En effet, le SMR prend en compte le rapport efficacité/sécurité du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de la maladie considérée, le caractère curatif, préventif ou symptomatique de l'action du médicament ainsi que son intérêt pour la santé publique.

Ces médicaments que les médecins prescrivaient et qui étaient pris en charge par la sécurité sociale, sont aujourd'hui toujours disponibles en pharmacie. Dans la mesure où ils ne sont pas inscrits à un tableau des substances vénéneuses, ils viennent agrandir le panel des médicaments conseil disponibles en pharmacie.

4.1.1.5.2 La médication familiale :

Elle correspond aux médicaments de prescription médicale facultative, selon la classification européenne. Ces médicaments sont des traitements symptomatiques de courte durée, pour des affections bénignes. Ils sont demandés ou choisis par le patient et/ou conseillés par un professionnel de santé.

Le prix de ces spécialités est libre, ou plus exactement non réglementé par l'Etat, et elles peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du grand public.

La publicité n'est pas « libre » pour autant. Elle est au contraire strictement réglementée, et le matériel publicitaire et promotionnel doit faire l'objet d'un accord préalable de la Commission de publicité de l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) [24].

4.1.1.6 Le conseil officinal :

4.1.1.6.1 Quelques règles fondamentales :

Au cours de son exercice quotidien à l'officine, le pharmacien est régulièrement confronté à la dispensation de médicaments sans prescription médicale.

Cette fonction ne doit pas être perçue par le patient comme une sorte de « législation » de l'automédication. Le pharmacien devra toujours évaluer cet acte en fonction de la réalité et de la gravité des symptômes et en fonction de l'effet et du risque thérapeutique.

Pour bien remplir son rôle de prescripteur, le pharmacien doit respecter plusieurs règles fondamentales avant de prendre la décision de dispensation :

- Le dialogue entre patient et pharmacien doit s'effectuer au maximum dans un espace de confidentialité. Le climat de confiance ainsi créé facilitera l'interrogatoire.
- La reconnaissance du symptôme par le pharmacien ne l'autorise pas à porter de diagnostic, mais à conseiller le patient en se fondant sur la symptomatologie. Si le symptôme est bien décrit, isolé, d'apparition récente et survient chez un patient par ailleurs en bon état général, la prescription semble licite. Si le symptôme est mal défini, installé depuis un certain temps, voire déjà traité sans succès par le patient, l'orientation vers le médecin semble impérative.
- Un symptôme isolé, même bien défini, peut être le premier signe avant-coureur de l'installation d'une maladie grave ou être le premier signe d'une maladie déjà installée, mais évoluant à bas bruit. La prescription d'un médicament peut alors enrayer la maladie et en retarder le diagnostic.
- La « prescription » de médicaments sans avis médical exige donc une vigilance particulière en fonction du terrain (âge, poids...), du contexte physiopathologique, du contexte social. [21]

4.1.1.6.2 Les pré-requis :

L'acte de dispensation des médicaments sans prescription médicale doit toujours s'appuyer sur des connaissances bien établies en sémiologie, en physiopathologie et en pharmacologie. Elles visent à l'identification des symptômes, à la reconnaissance d'une maladie, et à l'orientation du choix des médicaments.

4.1.1.6.3 Déroulement :

4.1.1.6.3.1 L'accueil du patient :

L'accueil du patient au sein de l'officine est essentiel. En effet, il doit tout d'abord pouvoir identifier la qualité de son interlocuteur.

Le pharmacien et les personnes autorisées à le seconder pour la délivrance des médicaments doivent porter un insigne indiquant leur qualité, tel que définit le CSP par l'article L5125-29 [20]. Ainsi, les pharmaciens portent un badge en forme de caducée, alors que les préparateurs, titulaires d'un brevet professionnel, portent un badge représentant un mortier.

Afin que le patient puisse s'exprimer facilement et donc que le conseil soit le plus adapté possible à son cas personnel, l'accueil doit être effectué dans un espace adapté à la confidentialité. L'aménagement des locaux et l'agencement des différents équipements sont alors essentiels.

4.1.1.6.3.2 Le dialogue :

Il est important d'établir un dialogue de confiance avec le patient, venu chercher des réponses précises à ses maux. Pour cela, il est indispensable de laisser le patient s'exprimer afin de bien comprendre ses attentes.

Le pharmacien peut être amené à poser des questions, dans la mesure du possible, ouvertes, afin de faire préciser certains points importants. Elles permettent également d'apporter certaines précisions qui paraissent parfois superflues au patient et qui pourtant sont essentielles afin d'établir le traitement adéquat.

Il est également important de s'informer sur l'historique médicamenteux du patient, afin de détecter d'ores et déjà d'éventuelles interactions. Certaines pathologies chroniques doivent également être recherchées.

Lors de cette phase, le patient doit se sentir écouté, compris, et surtout pris au sérieux.

En effet, s'il a fait la démarche de venir à l'officine, c'est qu'il ressent le besoin d'être conseillé par un professionnel de santé. Une réponse adaptée doit donc être systématiquement donnée, qu'elle soit sous la forme d'un traitement médicamenteux, d'un simple conseil hygiéno-diététique ou d'une redirection vers un médecin.

4.1.1.6.3.3 Analyse et synthèse :

Une fois la demande du patient parfaitement établie, le pharmacien est apte à définir si sa pathologie nécessite un avis médical. En cas de doute, il est bien entendu que la consultation sera conseillée par mesure de sécurité.

Dans le cas contraire, le pharmacien possède les informations nécessaires afin de choisir le traitement le plus adapté au cas de son patient.

Le traitement en entier doit être expliqué de manière simple et concise. L'action des différents médicaments, leur modalité de prise, leurs effets secondaires principaux doivent être détaillés.

Un support écrit doit être mis à disposition du patient. Les posologies devront être mises par écrit sur les boîtes. Depuis peu, il existe des « ordonnanciers conseils », nouvel outil qui permet au pharmacien de remettre un support papier à son patient avec les différents médicaments, les mesures hygiéno-diététiques conseillées. Cet « ordonnance conseil » pourra être remise au médecin en cas de consultation ultérieure du patient, si les symptômes ne disparaissent pas.

L'écoute attentive du patient permet de mieux cibler ses problèmes et ainsi d'être plus compétent dans la prise en charge de sa pathologie. S'il se sent en confiance, le traitement sera plus facilement suivi et sera donc davantage efficace.

Afin que les différentes étapes menant au conseil soient respectées, il peut être intéressant que chaque membre de l'équipe officinale s'auto-évalue. Le guide d'assurance qualité officinale [26] est un outil très utile qui permet à la fois de comprendre ses points positifs et négatifs, mais également de développer une démarche permettant de corriger les points faibles de chacun.

La formation d'un Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité (PRAQ) au sein de l'officine peut aussi permettre la mise en place de démarche qualité concernant le conseil officinal.

4.1.1.7 Les limites du pharmacien :

4.1.1.7.1 L'exercice illégal de la médecine :

L'exercice illégal de la médecine est prévu par l'article L4161-1 du Code de la santé publique [20] : « Exerce illégalement la médecine toute personne qui prend part habituellement ou par direction suivie, même en présence d'un médecin, à l'établissement d'un diagnostic ou au traitement de maladies, congénitales ou acquises, réelles ou supposées, par actes personnels, consultations verbales ou écrites ou par tous autres procédés quels qu'ils soient, [...] sans être titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre [...] exigé pour l'exercice de la profession de médecin. »

Le Code de déontologie ajoute par l'article R4235-66 qu'aucune consultation médicale ne peut être donnée dans l'officine [22].

Et pourtant, le pharmacien, en tant que professionnel de santé, est souvent sollicité par ses patients pour un diagnostic ou pour traiter des maladies. La frontière entre conseil pharmaceutique et l'exercice illégal de la médecine est alors très mince.

Cependant, la doctrine et la jurisprudence considèrent que l'activité de conseil du pharmacien d'officine ne constitue pas un exercice illégal de la médecine, à deux conditions :

- qu'il conseille au client la consultation d'un médecin dès que son affection dépasse les limites d'une automédication courante ;
- qu'il évite de suivre l'évolution de la maladie [28].

De manière concrète, le pharmacien peut conseiller sur l'emploi d'un médicament et renseigner succinctement sur les effets thérapeutiques de celui-ci. Si le malade demande un remède, le pharmacien ne commet pas d'exercice illégal de la médecine, même si sa demande est très vague. Il ne commet pas non plus d'infraction s'il fournit des recommandations sur l'emploi de ce médicament et sur les conséquences de son utilisation.

Par contre, il doit s'abstenir de formuler un diagnostic, un pronostic ou par exemple de commenter des résultats d'analyses. Si nécessaire, il doit inciter à consulter un médecin.

A noter que les soins d'urgence sont considérés d'une façon particulière. Le Code de déontologie (article R4235-7) fait ainsi obligation au pharmacien, dans la limite de ses connaissances et de ses moyens, de porter secours à toute personne en danger immédiat [22].

4.1.1.7.2 Responsabilités et conseils :

Le principe de responsabilité a acquis une importance sans précédent devant l'ampleur, depuis quelques années, des préoccupations relatives à la santé et plus généralement de la judiciarisation de nos pratiques professionnelles.

4.1.1.7.2.1 La responsabilité civile :

Son objectif est de réparer un dommage causé à une victime.

Ce dommage peut être causé soit par une imprudence, soit par la mauvaise exécution (ou l'absence d'exécution) d'un contrat. Comme définie par l'article 1384 du Code civil [27]. Le pharmacien titulaire est donc légalement responsable des actions effectuées par le personnel qu'il emploie.

Nous distinguerons deux types de responsabilités civiles, d'une part la responsabilité civile contractuelle, d'autre part la responsabilité civile délictuelle.

○ La responsabilité civile contractuelle

En se rendant dans une pharmacie et en demandant l'exécution d'une ordonnance ou un médicament en particulier, le malade exprime sa volonté de conclure un contrat de vente.

Lorsque le pharmacien décide de satisfaire la demande de son client, il y a acceptation de l'offre de celui-ci. Ainsi, il y a une rencontre de volontés de chaque partie, qui sont donc liées par un contrat de vente [28].

La responsabilité civile contractuelle est engagée lorsqu'un contrat lie les deux parties, qu'il soit verbal ou écrit, qu'il y a une preuve de la violation du contrat, et qu'il existe un lien de causalité entre la faute contractuelle et le dommage.

De manière concrète, une erreur de délivrance peut être considérée comme une violation du contrat établi entre le patient et le pharmacien. La responsabilité civile contractuelle du pharmacien peut donc être engagée si cette erreur de délivrance est responsable d'un dommage causé au patient, et si celui-ci est apte à le prouver.

- La responsabilité civile délictuelle

Le principe général de la responsabilité civile délictuelle découle des articles 1382 et suivants du Code civil [27] et implique la qualité de tiers non lié par un contrat.

La responsabilité civile délictuelle est engagée lorsque la victime a subi un dommage, qu'il existe un fait générateur imputable au fautif, et bien entendu s'il existe un lien de causalité entre le fait générateur et le dommage.

La base de la détermination de la faute délictuelle ou quasi-délictuelle a comme origine la faute. Ainsi, même en présence d'un contrat, si le dommage trouve son origine dans une faute ne se rattachant pas directement à l'exécution du contrat, le recours à la responsabilité délictuelle est ouvert [29].

4.1.1.7.2.2 La responsabilité pénale :

La responsabilité pénale est l'obligation de répondre des infractions commises et de subir la peine prévue par le texte qui les réprime.

À la différence de la responsabilité civile, la responsabilité pénale implique un recours par l'État contre un trouble à l'ordre public et à la sécurité des biens et des personnes. Ce type de responsabilité est attaché à la recherche d'une faute intentionnelle ou non à l'origine d'un acte actif ou passif interdit par la loi.

La responsabilité pénale du pharmacien peut par exemple être impliquée lors de l'irrespect de la réglementation des substances vénéneuses, de l'exercice illégal de la médecine, ou encore de non-assistance à personne en danger.

Cette fois encore, la responsabilité du pharmacien peut être engagée si la faute est commise par l'un de ses employés.

4.1.1.7.2.3 La responsabilité disciplinaire :

Cette responsabilité existe lorsqu'il y a eu manquement à un devoir professionnel et notamment le non-respect du Code de déontologie, ou encore lorsque les faits sont de nature à mettre en danger la santé publique.

Depuis la loi du 4 mars 2002, toute personne peut saisir l'Ordre des pharmaciens. La plainte est adressée au président de Conseil national, central ou régional, puis transmise au conseil compétent.

Les sanctions prononcées par la juridiction disciplinaire peuvent aller du simple blâme à l'interdiction définitive d'exercer la pharmacie. Aucune sanction pécuniaire n'est prononcée [26].

4.1.1.7.2.4 La responsabilité vis-à-vis de la sécurité sociale :

Les fautes, abus, fraudes et tous les faits intéressant l'exercice de la profession à l'occasion des prestations servies aux assurés sociaux sont soumis à une section des assurances sociales [30].

Les peines encourues vont de l'avertissement à une interdiction permanente de servir des prestations aux assurés sociaux.

4.2 Le conseil chez le patient transplanté :

4.2.1 Les particularités du patient transplanté :

4.2.1.1 Le patient transplanté : un patient poly médicamenté :

Les protocoles d'immunosuppression sont variables en fonction des conditions immunologiques de la greffe et du type de greffe. Ils sont toujours composés de plusieurs médicaments immunosuppresseurs, ce qui permet d'obtenir une meilleure efficacité en agissant à différents niveaux, et une meilleure tolérance quant aux effets désirables dose-dépendants par la diminution des posologies utilisés.

Par exemple, un protocole classique de greffe rénale se compose d'un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), d'un inhibiteur de la synthèse des bases puriques (antimétabolite) et parfois d'un stéroïde.

Cette poly-médication de base peut-être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses qui seront développées plus loin.

4.2.1.2 Le patient transplanté : un patient immunosupprimé :

Le but de l'immunosuppression est de prévenir le rejet et d'augmenter la durée de vie du greffon. Le traitement doit être maintenu tant que dure le greffon.

Les immunosuppresseurs actuelles ne sont pas spécifiques du greffon et diminuent donc les défenses immunitaires du receveur. Les complications liées à cette immunosuppression, outre les effets indésirables, sont d'ordre infectieux et tumoral.

Le pharmacien ne doit jamais oublier ceci lors de la demande de conseils à l'officine d'un patient transplanté.

4.2.2 Les éléments de réflexion pour une délivrance sécurisée :

De part ses particularités, lorsqu'un patient transplanté se présente avec une ordonnance à l'officine, le pharmacien doit faire preuve d'une vigilance particulière.

4.2.2.1 Les interactions médicamenteuses :

Elles sont nombreuses et peuvent être particulièrement dangereuses. Elles sont consignées dans le tableau 6 suivant :



		 A proscrire	 A déconseiller
Corticoïdes	Méthylprédnisolone Prednisolone Prédnisone	Médicaments torsadogènes	Survenue de torsades de pointes
		Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée.
Anticalcineurines	Ciclosporine	Millepertuis	Risque de rejet par diminution d'efficacité
		Bosentan	Risque de rejet par diminution d'efficacité
		Stiripentol	Augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatininémie.
		Rosuvastatine	Majoration des effets indésirables de la rosuvastatine
		Erythromycine Amiodarone	Augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatininémie
		Nifédipine	Risque d'addition d'effets indésirables (gingivopathies)
		Diurétiques épargneurs potassiques Sels de potassium	Risque d'hyperkaliémie potentiellement mortelle
		Orlistat	Risque de rejet par diminution d'efficacité
		Modafinil	Risque de rejet par diminution d'efficacité
		Ezétimibe	Risque de surdosage en ciclosporine et en ezétimibe
	Tacrolimus	Ciclosporine	Majoration de la néphrotoxicité
		Kétoconazole Stitipentol	Augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatininémie
		Millepertuis	Risque de rejet par diminution d'efficacité
		Diurétiques épargneurs potassiques	Risque d'hyperkaliémie potentiellement mortelle
		Erythromycine Clarithromycine	Augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatininémie
		Itraconazole	Augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatininémie
Antimétabolites	Azathioprine	Vaccin fièvre jaune	Risque de maladie vaccinale généralisée
		Allopurinol	Risque d'insuffisance médullaire grave
		Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée
		Phénytoïne Fosphénytoïne	Risque de convulsions et/ou de majoration de la toxicité ou de diminution de l'efficacité antimétabolique

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs. (Sources : « thériaque », « Vidal »)

4.2.2.2 L'importance de l'observance chez le patient transplanté :

4.2.2.2.1 *L'observance : un facteur délicat :*

L'observance, capitale pour éviter un rejet, peut s'amoinrir avec le temps car le patient finit par ne plus voir l'utilité de son traitement immunosuppresseur.

En effet, il est fréquemment décrit dans la littérature internationale que l'oubli de tout ou partie d'un traitement augmente de manière importante dans les pathologies chroniques et d'autant plus que la durée d'un traitement s'étale sur plusieurs années.

Il ne suffit pas de rappeler à un patient les posologies pour le motiver à prendre correctement ses médicaments. Des méthodes existent. On estime que la moitié des patients chroniques n'est pas observante sur le long terme. Toutes les enquêtes convergent, quel que soit le pays.

En France, les comptes sont vite faits : près de 7,5 millions de personnes stoppent un jour ou l'autre leur traitement. Plus la maladie est silencieuse, plus elle « incite » au suivi anarchique. Diabétiques, hypertendus, asthmatiques et coronariens sont concernés au premier plan. Mais même les transplantés cardiaques et rénaux n'échappent pas à cet écueil.

La non-observance serait responsable de 25000 décès chaque année. Soit une mortalité quatre fois supérieure à celle liée aux accidents de la route.

Et pourtant, aucune campagne de santé publique sur l'observance n'a jusqu'alors été menée par les pouvoirs publics. Le rôle des professionnels de santé est donc essentiel, dans un contexte où les durées de consultation médicale sont de plus en plus restreintes, et où il n'existe pas de consensus sur la façon de parvenir à un résultat.

A l'heure actuelle, on ne connaît même pas l'impact d'une meilleure adhésion sur les économies de santé. Pourtant, l'enjeu est de taille ! A tel point que l'OMS a tiré la sonnette d'alarme en 2003 : « *résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel progrès médical* ».

Certains pharmaciens hospitaliers ont mis en place des consultations d'aide à l'observance et quelques réseaux comme HTA Vasc ou Prev Art (dans le nord de la France) commencent à proposer aux patients des ateliers d'observance.

Contrairement à une idée reçue, il ne faut pas forcément passer beaucoup de temps à détailler les enjeux du traitement.

A preuve les travaux menés par la faculté de Lille-II (dirigés par Thérèse Dupin-Spriet, département de pharmacie clinique). Pendant 3 mois, 78 officines ont joué le jeu de l'information auprès de 238 diabétiques en y passant moins de 9 minutes dans 65 % des cas : 84 % des patients se disent satisfaits.

Pour autant, un patient ne devient pas observant du jour au lendemain. Quand bien même on lui présenterait des solutions aux causes multiples de son comportement. Le passage à l'observance dépend ni plus ni moins de sa motivation et de son éducation.

La démarche peut se comparer à celle du sevrage chez une personne dépendante. Elle passe par différents stades (pré-réflexion, réflexion, préparation et action). Le rôle des professionnels de santé - et a fortiori du pharmacien - n'est autre que de permettre aux malades de brûler ces étapes et d'éviter les « rechutes » : informations sur la maladie et le traitement, éducation thérapeutique dans les cas difficiles, consultation pharmaceutique... Mais, au final, la décision de se prendre en charge appartient au patient.

Dans son officine, le pharmacien doit individualiser le message et vérifier qu'il est bien compris. Pour ce faire, l'équipe officinale peut distribuer des fiches avec des questions sur telle ou telle maladie chronique. Certains logiciels officinaux proposent ces fiches systématiquement à chaque délivrance. Le pharmacien peut alors s'en servir comme support au dialogue avec son patient.

L'idée est de soutenir chez le patient l'intention de prendre soin de lui. Sans jamais tomber dans le piège de l'inquisition ! Par exemple, il faut éviter de poser la question "Avez-vous pris régulièrement vos médicaments ?" car elle induit systématiquement une réponse positive. Mieux vaut se placer dans une démarche d'empathie et d'accompagnement en évoquant les difficultés de suivi et en demandant quelle prise pose des problèmes. De même, quand un patient vient renouveler tardivement son traitement, il est important de lui porter un regard bienveillant. L'interrogatoire est déplacé car il met le patient en position de culpabilité.

L'observance doit être une démarche humaine avant d'être biomédicale.

Il est donc important et essentiel que chaque pharmacie dispose d'un espace de confidentialité au comptoir, de manière à mettre chaque patient en confiance. Dans ces conditions, le patient est plus à même à se confier. La peur d'être entendu et donc d'être jugé par les autres patients qui attendent dans l'officine est un frein évident à la confiance, sans oublier le secret professionnel entre un professionnel de santé et son patient.

Malgré toute la bonne volonté des pharmaciens et de leur équipe, la configuration de la plupart des officines actuelles ne permet pas une telle confidentialité. Les confidences des patients sur leur mauvaise observance ou autre problème de traitement sont alors limitées, c'est évidemment regrettable.

4.2.2.2 Quels sont les facteurs responsables de la non-observance ?

FACTEURS PERSONNELS

- Manque de connaissances ou déni de la maladie, on peut aisément imaginer que dans ce domaine très particulier où le patient est porteur d'un greffon provenant d'un sujet en état de mort encéphalique, la culpabilité parfois ressentie ou l'impossibilité de remercier pour ce don (principe d'anonymat) puisse devenir un facteur de déni majeur.
- Ignorance ou déni des conséquences liées à l'absence de traitement.
- Sentiment d'inefficacité du traitement.
- Opinions négatives de l'entourage, absence de soutien social.
- Faible capacité cognitive.
- Barrière linguistique.

FACTEURS RELATIONNELS AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Surveillance médicale insuffisante.
- Manque de consignes explicites et appropriées.
- Manque de stratégie des professionnels à modifier les attitudes.
- Relations difficiles avec le professionnel de santé.
- Non-implication du patient dans les décisions.

FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT

- Schémas thérapeutiques complexes.
- Longue durée du traitement.
- Survenue d'effets indésirables.

4.2.2.3 Quelques exemples de démarches pouvant améliorer l'observance :

- Depuis quatre ans, le réseau Prev Art (maladies cardiovasculaires, diabète...) a élaboré une « fiche médicament » à destination des patients.
Dans 90 % des cas, ce sont les pharmaciens qui la remplissent. L'intérêt est d'aller au-delà de la fiche posologique. Si le langage est trop technique, le malade acquiesce mais ne comprend pas pour autant. Dans le cas d'un diurétique par exemple, il faut préciser l'action du produit mais aussi et surtout le pourquoi de cet effet. Le patient doit savoir pour quelle raison il va aux toilettes. Ce type d'intervention est rapide. L'aide à l'observance ne pénalise en rien le travail au comptoir, et ce d'autant plus si on intègre ce réflexe dans la pratique de l'équipe au quotidien.
- Certaines pharmacies apposent à chaque délivrance des « étiquettes posologie » sur les boîtes de médicament. Le boîtage,

parfois mal conçu, ne permet pas en effet une écriture lisible des informations mentionnées dessus par le pharmacien.

- Il est simple aussi de rappeler sur chaque ordonnance renouvelable, la date du prochain renouvellement, en tenant compte des week-ends et des jours fériés pour éviter toute « panne de médicaments ». Cette initiative paraît mineure mais elle est aussi un moyen simple pour le pharmacien de suivre les renouvellements d'ordonnance.
- De plus en plus de logiciels officinaux permettent de faire parvenir un SMS, un message vocal ou un email au patient afin de le prévenir de la date de son renouvellement d'ordonnance approche.
- On pourrait aller plus loin avec les patients polymédiqués, souvent perdus face à la complexité de leur traitement.
Dans ce cas, il est possible de faire une analyse approfondie des prescriptions. Il peut ainsi être précisé les moments et les conditions de prises adéquats. Pourquoi pas imaginer un système d'aide à l'observance pour les personnes les plus en difficulté tel un système de quatre feuillets de couleurs différentes correspondantes aux quatre périodes de prises de médicaments de la journée (matin, midi, soir, coucher), sur lesquelles on consignerait les différentes modalités de prise de médicaments, associées à une photographie de la boîte de médicaments correspondante, ainsi qu'une photographie du comprimé. Ce système simple à mettre en œuvre, peut être rassurant pour certaines personnes en difficulté avec leur traitement. L'adhésion au traitement n'en sera qu'ensuite plus facile au vu des bons résultats sanguins.
Mais pour accompagner réellement les patients et éviter les risques iatrogènes, ne faudrait-il pas que le législateur autorise au pharmacien la préparation des traitements en unidoses ?
- Certaines pharmacies font remplir des questionnaires à leur patient. Ces questionnaires leur permettent de mieux comprendre les freins à l'observance, de cerner les effets secondaires. Le patient semble être réceptif à ce type d'étude, car on lui explique le bénéfice qu'il peut en tirer pour sa santé.
- L'exemple québécois :

Au Canada, la détection des patients non observants est intégrée à la pratique des pharmaciens. A tel point que, depuis 4 ou 5 ans, ils se font rémunérer par les laboratoires pour « enrôler » les malades dans des programmes d'observance.

Plus récemment, les officinaux se chargent eux-mêmes d'améliorer l'adhésion. Le principe? Ils rémunèrent des infirmières pour contacter par téléphone les malades chroniques ayant du retard dans leurs renouvellements. Pour aborder les patients de manière

correcte, elles suivent des guidelines fournies par le logiciel prévu à cet effet.

L'objectif est de connaître la cause de l'inobservance et de rappeler les effets néfastes encourus. Dans la moitié des cas, les patients acceptent spontanément de venir renouveler leurs ordonnances. Si, au cours de l'entretien, la personne avoue ses difficultés à comprendre et à se repérer dans son traitement, l'infirmière propose un rendez-vous avec le pharmacien pour faire une revue détaillée des médicaments.

A l'aide du logiciel, ce dernier trouve les bons mots pour motiver le patient à poursuivre son traitement. Lorsque la discussion révèle un problème d'effets secondaires, et que le patient a arrêté son traitement, l'officiel peut alors proposer des thérapies alternatives lorsqu'elles existent, ou bien contacter le médecin pour le prévenir. Cette procédure permet à toutes les personnes contactées de renouveler régulièrement leur traitement pendant au moins un an. Pour une officine donnée, l'aide à l'observance a certes un coût, mais elle permet de fidéliser près de 40 patients par mois.

- De nombreuses autres initiatives existent pour améliorer l'observance. Mais il ne sert à rien de vouloir aller trop loin comme le souligne le Pr Gérard Reach, responsable du service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques de l'hôpital Avicenne, le Pr Gérard Reach étudie depuis longtemps les causes de l'inobservance.

Il est auteur de plusieurs ouvrages sur le sujet. Selon lui, l'observance doit être avant tout considérée comme une question éthique. *« Pour les professionnels de santé, il y a un paradoxe entre la volonté d'améliorer l'observance et le devoir de respecter la liberté des patients. Et la non-observance pourrait bien être finalement l'expression de cette contradiction. Je vois dans mes consultations des personnes diabétiques et obèses qui ne suivent ni régime ni activité physique malgré de multiples discussions et explications. L'être humain est ainsi fait. Et certains pourraient me dire "Qui êtes-vous pour aller dicter la bonne conduite à cette personne ?" Pour autant, il ne faut pas baisser les bras. Essayons d'améliorer l'observance en restant lucide. Mais attention à ne pas se focaliser sur le médicament, il est important de considérer la personne dans sa globalité. Car l'observance dépend d'un ensemble de choses. Il y a un profil de patients observants. Une étude réalisée en post-infarctus a démontré qu'il y avait moins de morts à un an chez les patients observants à un placebo que chez les non-observants au médicament actif, un bêtabloquant. Ce qui suggère que les patients observants à un médicament (même si ce n'est qu'un placebo) le sont aussi à d'autres recommandations que les protègent. Il faut savoir qu'il n'est pas si facile de faire changer un comportement. Mais c'est en établissant une relation de confiance avec l'autre qu'on peut espérer y parvenir. » [32]*

4.3 Médication officinale et patient transplanté :

Actuellement, la plupart des centres de transplantation ne sont pas favorables à la médication officinale de leur patient transplanté. Ils demandent aux transplantés de les appeler ou de les consulter à chaque petit problème de santé.

Cependant, l'évolution permanente et croissante du nombre de leurs patients risque d'engendrer un débordement de leur service.

Pourquoi ne pas alors déléguer aux officines le soin de « soigner » certaines pathologies mineures, tout du moins de leur laisser une certaine marge de manœuvre ?

C'est dans cet objectif que les différents points suivants vont être développés.

4.3.1 Patient transplanté et antalgie :

La douleur est un symptôme important. Toute douleur est par définition subjective et sa traduction par le malade est souvent difficile à interpréter, car la douleur est la fois sensorielle, émotionnelle et culturelle. Il est important de savoir bien l'évaluer.

Le conseil s'adressera le plus fréquemment à un patient souffrant de douleurs chroniques non invalidantes et bien définies (ex : céphalées ou arthralgies...)

- **Savoir évaluer la douleur :**

Le malade est le seul véritable expert pouvant apprécier l'intensité de sa douleur.

La réaction est extrêmement variable et dépend de nombreux facteurs propres à chaque malade et à chaque situation.

L'interrogatoire doit donc permettre de reconnaître le type de la douleur en la faisant décrire par le patient. Il faut faire préciser sa localisation, son étendue, ses irradiations. Le patient doit aussi préciser la durée, le rythme, la fréquence ainsi que les circonstances d'apparition.

- **Savoir évaluer la prise en charge de la douleur :**

Le soulagement de la douleur n'est obtenu que par la suppression de la cause initiale, et lorsque que cela n'est pas réalisable, par atténuation ou élimination de la sensation de douleur.

La douleur peut être traitée de manière non spécifique avec des antalgiques à action périphérique et centrale, mais encore par des méthodes physiques (chaleur, froid, immobilisation), des substances bloquant l'influx nerveux, par la chirurgie ou d'autres méthodes aux résultats variables (ex : acupuncture...)

La pharmacologie actuelle des antalgiques se résume, pour l'essentiel à 4 substances : l'aspirine, l'ibuprofène, le paracétamol et la morphine (et ses dérivés). Cette dernière étant le produit de référence des antalgiques centraux pour le traitement des douleurs aiguës ou chroniques.

Le paracétamol est très utilisé pour traiter des douleurs d'intensité modérée. Sa tolérance est excellente, mais il ne faut pas oublier le risque d'intoxication hépatique. L'aspirine et l'ibuprofène sont largement utilisés pour traiter les douleurs d'intensité modérée avec ou sans composante inflammatoire. [31]

Le pharmacien peut délivrer « à la demande » certains antalgiques périphériques (aspirine, ibuprofène, paracétamol et codeïne). Il ne doit pas ignorer cependant l'existence de paliers des antalgiques :

- Palier I (douleurs de faible intensité) = analgésiques périphériques (aspirines, paracétamol et AINS)
- Palier II (douleurs d'intensité modérée) décomposé en IIA=analgésiques centraux faible (codéine, dextropropoxyphène) et IIB=morphiniques agonistes/antagonistes (buprénorphine/nalbuphine)
- Palier III (douleur sévère) = analgésiques centraux forts.

- **Problème posé :**

La douleur quelle qu'en soit l'origine est un motif très fréquent de demande de conseils à l'officine.

Le patient transplanté nécessite de la part du pharmacien une attention toute particulière lors de cette demande. En effet, tout médicament conseillé par le pharmacien est susceptible d'induire une interaction médicamenteuse de part le nombre important de médicaments déjà pris au quotidien par le patient transplanté. De plus il faudra se méfier de la toxicité potentielle du médicament proposé.

Certains médicaments immunosuppresseurs peuvent entraîner céphalées et douleurs musculaires. Dans ce cas, le patient transplanté devra consulter son médecin.

Bien évidemment, le pharmacien devra savoir « passer la main », dès que le problème posé dépassera le domaine de ses compétences.

- **Objectifs de la prise en charge du pharmacien :**

Lors de la demande d'antalgique au pharmacien d'un patient transplanté, l'objectif sera de diminuer l'intensité de la douleur du patient, à un niveau supportable pour améliorer sa qualité de vie et de réduire les répercussions psychologiques de la douleur mais aussi de prévenir le risque de passage à la chronicité.

Comme pour tout patient poly médicamenté, il faudra, bien évidemment éviter toutes interactions médicamenteuses avec le traitement en cours, mais aussi éviter la toxicité de certaines molécules.

- **Les différentes solutions proposées par le pharmacien :**

Le pharmacien pourra conseiller et délivrer des antalgiques dans deux circonstances bien définies :

- La douleur est manifestement banale (petit traumatisme, douleurs dentaires, céphalées simples...)
- La douleur est bien connue et même souvent définie comme « habituelle » par le malade : c'est le cas des douleurs rhumatismales et le cas des douleurs prémenstruelles. [31]

Il dispose pour cela de différentes molécules :

Paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique de palier 1 le plus connu et le plus utilisé. On peut l'utiliser sans risque chez le patient transplanté aux doses habituelles. Malgré sa toxicité hépatique, le paracétamol peut être utilisé à doses normales chez le patient ayant subi une transplantation hépatique.

Toutefois, comme pour n'importe quel patient, transplanté ou non, il faut évidemment différencier la consommation chronique de la consommation ponctuelle de paracétamol.

La consommation ponctuelle de paracétamol ne pose aucun problème chez le patient transplanté, mais la chronique est fortement contre indiquée chez tous patients.

Aspirine

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, a de nombreuses propriétés : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, et antiagrégant plaquettaire à faible dose. A cause de cette dernière et comme cela a déjà été dit précédemment, l'aspirine sera fortement déconseillée chez le patient transplanté.

Ibuprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdien

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé par voie orale et cutanée.

Tout comme l'aspirine, l'ibuprofène n'est pas utilisable chez le patient transplanté. Même si l'effet antiagrégant plaquettaire de l'ibuprofène est bien moindre que celui de l'aspirine.

Les autres AINS ne sont pas disponibles en officine, sans prescription médicale.

Codéine

La codéine est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale et un antalgique de palier 2 (opioïde léger). Elle est présente en faible quantité en association avec le paracétamol dans certaines spécialités non listées.

Ces spécialités peuvent être conseillées chez le patient transplanté, tout en ne négligeant pas la possibilité de constipation qu'elle peut engendrer....

Pour conclure :

Toute douleur d'origine et d'expression douteuses doit faire l'objet d'une consultation sans délivrance préalable d'antalgiques et en conseillant autant que possible toute abstention thérapeutique, afin de ne pas masquer la véritable cause de la douleur. [27]

Mais dans le cas où la consultation n'est pas possible, l'utilisation de paracétamol, éventuellement de codéine, à dose exonérée peuvent être envisagées. L'aspirine et l'ibuprofène seront proscrits.

4.3.2 Patient transplanté et diarrhée :

- **Définition :**

La diarrhée se définit comme une évacuation trop fréquente de selles molles liquides. L'évacuation répétée de selles normales ne constitue pas une diarrhée. La diarrhée n'est pas une maladie, mais un symptôme exprimé par des affections très diverses. [27]

Ce symptôme peut être particulièrement grave et entraîner une déshydratation sévère chez le patient transplanté. Il devra donc être pris au sérieux dès le début de l'épisode.

- **Etiologie :**

Les causes possibles de la diarrhée sont nombreuses. Citons par exemple :

- infection bactérienne, virale, parasitaire ou fongique. L'infection la plus connue, d'origine virale le plus souvent, est la gastro-entérite ;
- intoxication médicamenteuse ;
- ingestion de certains aliments.

La diarrhée peut également être un symptôme d'une maladie sous-jacente, notamment une maladie inflammatoire chronique du tube digestif.

- **Conduite à tenir :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour une diarrhée ?

Une consultation médicale doit être recommandée lorsque :

- la diarrhée est chronique ou excède 24 à 48 heures ;
- si la fièvre existe ou ne baisse pas rapidement ;
- un voyage en zone tropicale a été effectué récemment ;
- un traitement antibiotique a été suivi récemment ;
- présence de sang dans les selles ;
- si les douleurs sont très violentes ;
- il y a altération de l'état général.

L'origine iatrogène devra bien évidemment être recherchée chez le patient transplanté.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien :**

Comme pour toute pathologie digestive, les conseils hygiéno-diététiques sont une part importante du traitement et doivent être suivis avant toute prise médicamenteuse :

- l'hydratation est essentielle. Il est nécessaire de boire au moins 1,5 litre d'eau par jour, mais par petites quantités régulièrement. Eviter les eaux trop riches en minéraux ;
- éviter les salades, les crudités, les légumes (sauf les carottes cuites), les légumineuses (lentilles, haricots rouges ou blancs, pois chiches...), les céréales complètes ;
- préférer les fruits cuits et sans la peau (compote pomme-coing, banane, pomme ou poire au four...) ;
- consommer des féculents raffinés, surtout le riz rond, cuit à l'italienne ;
- Les laitages seront bien évidemment proscrits.

Le pharmacien pourra délivrer des médicaments anti-diarrhéiques qui seront utilisés en complément de la réhydratation :

- La **diosmectite** possède un effet hydrophile et un pouvoir de fixation des toxines d'origine bactérienne. Elle permet une diminution du nombre de selles et de la durée d'émission des selles liquides, mais ne modifie pas leur débit. Il ne faut pas oublier de la conseiller à une distance d'au moins 2 heures de la prise d'autre médicament.
- Le ***Lactobacillus acidophilus*** est un probiotique permettant une diminution de la durée de la diarrhée.
- Le **lopéramide** possède une action anti-diarrhéique par 2 mécanismes : inhibition de la motricité intestinale et diminution de la sécrétion intestinale hydro-électrolytique , il doit être conseillé en dernière intention.
- La prise de phloroglucinol est parfois nécessaire pour soulager les spasmes intestinaux.

L'homéopathie peut également être conseillée :

- *Aloe composé*, 10 gouttes 3 fois par jour dans un peu d'eau en cas de diarrhée banale ;
- *Podophyllum peltatum* 9 CH, 5 granules toutes les heures à espacer selon l'amélioration en cas de diarrhée banale non fébrile ;
- *China rubra* 9 CH, 5 granules à chaque selle en cas de diarrhée indolore mais avec quantité de gaz abdominaux ;
- *Antimonium crudum* 9 CH, 5 granules à chaque selle en cas de diarrhée se répétant au cours de la journée.

Dans tous les cas, une consultation médicale sera nécessaire en cas d'absence d'amélioration rapide.

4.3.3 Patient transplanté et constipation :

- **Définition :**

La constipation est un symptôme associant un retard d'évacuation à une déshydratation des selles. Elle désigne aussi l'évacuation difficile de matière fécale dure avec sensation permanente d'évacuation incomplète, malgré une fréquence normale des selles. Le transit est considéré comme normal s'il correspond à l'émission de 3 selles par jour à 3 selles par semaine.

Chez un sujet adulte le symptôme de constipation sera évoqué si l'émission de matière fécale est moins de 3 fois par semaine. [31]

- **Etiologie :**

L'interrogatoire doit permettre au pharmacien de déterminer s'il s'agit d'une constipation fonctionnelle ou organique.

Il doit permettre de déterminer la date d'apparition des symptômes, la fréquence et la nature des selles (consistance, présence de sang dans les selles) les habitudes alimentaires et l'hygiène de vie (manque d'exercice, repos), la prise de médicaments ayant de tels effets secondaires ; l'expression du symptôme (douleurs abdominales, coliques, ballonnements...), alternance diarrhée/constipation, signes neuropsychiques accompagnateurs (nervosité, angoisse...), traitements déjà utilisés, altération de l'état général.

La constipation peut résulter de très nombreuses causes. La constipation dite « essentielle » est la plus fréquente ; elle est le plus souvent due à des perturbations diététiques, physiques ou psychiques.

On distingue :

- Les causes organiques d'origine digestives ou extradiigestives.
- Les causes non organiques : colopathie fonctionnelle qui associe constipation à douleurs abdominales et diarrhée ; c'est la cause la plus fréquente, constipation terminale, constipation par trouble de la digestion, constipation d'origine iatrogène.

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour un problème de constipation ?

Les constipations d'origines organiques nécessitent évidemment une consultation médicale.

Les constipations d'origines non organiques chez le patient transplanté peuvent se traiter à l'officine.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien d'officine :**

Il est souhaitable d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques avant d'envisager une solution médicamenteuse.

La première de ces mesures consiste en une bonne réhydratation. Un grand verre d'eau fraîche le matin, à jeun, peut faciliter l'exonération. La ration hydrique quotidienne est de 1,5L.

De plus, il faut apporter une alimentation riche en résidus comme les fibres alimentaires présentes dans la plupart des légumes. Elles ont un effet osmotique par capture d'eau et favorisent ainsi l'accélération du transit.

Les aliments un peu gras et l'utilisation d'huile d'olive améliorent le transit. Les repas doivent être pris lentement et les aliments mastiqués.

En deuxième intention, le pharmacien peut conseiller certains laxatifs après s'être assuré que la constipation n'est pas un symptôme d'occlusion intestinale.

En cas de doute ou de symptômes persistants, la consultation doit être conseillée.

Une augmentation de l'activité physique sera préconisée.

Le patient doit se présenter à heure fixe à la selle avant que le besoin ne s'en fasse sentir.

Le pharmacien peut être enclin à répondre à une demande fréquente de la part du malade qui souhaite la prescription d'un traitement efficace. Dans la plupart des cas, le patient ne connaît pas l'effet pervers des laxatifs et préférera l'usage du médicament plutôt que la contrainte diététique.

Dans le cas du patient transplanté constipé, le pharmacien pourra utiliser les différentes classes de laxatifs suivants :

- Les laxatifs de lest qui agissent par leur résistance à l'hydrolyse enzymatique des sécrétions digestives, mais aussi par leur pouvoir hydrophile. Ils contribuent ainsi à augmenter le volume et la consistance des selles en leur assurant une hydratation suffisante. Les fibres alimentaires appartiennent à ce groupe, mais aussi les mucilages comme Karaya[®], Spagula[®]...
- Les laxatifs osmotiques augmentent l'hydratation et le volume du contenu colique ; les laxatifs sucrés comme le lactulose et le mannitol exercent un pouvoir hydrophile élevé qui peuvent entraîner des diarrhées.

- Les laxatifs lubrifiants agissent en ramollissant le contenu intestinal et en gênant la réabsorption d'eau, ce sont des huiles minérales non digestibles (huile de paraffine, huile d'olive...)
- Les laxatifs stimulants exercent leur action par une augmentation de l'apport hydroélectrolytique et une diminution de la réabsorption d'eau et d'électrolytes au niveau du colon. Ils sont irritants et leur utilisation irrationnelle expose à la maladie des laxatifs. L'usage de ces laxatifs peut perturber la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

C'est pourquoi cette classe de laxatif sera proscrite chez le patient transplanté.

- Les laxatifs administrés par voie rectale provoquent en quelques minutes l'évacuation du rectosigmoïde. Leur prescription sera réservée au médecin, qui seul saura faire le diagnostic de constipation basse. Le pharmacien devra déconseiller vivement leur utilisation prolongée. **[31]**
- Pour l'homéopathie on peut conseiller :
 - *Collinsonia canadensis* 5CH : 5 granules 2 fois par jour, associé à
 - *Sepia officinalis* 9CH : 5 granules par jour.

4.3.4 Patient transplanté et rhume :

- **Définition :**

Le rhume peut être considéré comme une forme particulière de la rhinopharyngite. Il s'agit d'une infection virale aiguë des voies respiratoires, très contagieuse, pouvant survenir à toutes les périodes de l'année. Habituellement apyrétique, le rhume se caractérise par une inflammation d'une partie ou de l'ensemble des voies aériennes. Certains groupes d'individus y sont particulièrement sensibles, dont les personnes immunosupprimées.

- **Etiologie :**

Le pharmacien est souvent le premier sollicité pour évaluer ces symptômes dont le caractère non-spécifique, surtout au début de la maladie doit inciter à la prudence au niveau du conseil et de la prescription.

De nombreux virus sont responsables du rhume commun : rhinovirus, virus *influenzae*, *para-influenzae*, adénovirus...

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour un rhume ?

Il faut d'abord savoir identifier le rhume.

Après une période d'incubation de 1 à 3 jours, le début de la maladie est souvent brutal, marqué par des éternuements, une gorge douloureuse avec un chatouillement laryngé, des céphalées, une rhinorrhée claire, fluide et abondante. Le patient se sent fiévreux, bien que la maladie reste classiquement apyrétique. Quelques jours plus tard, l'écoulement nasal s'épaissit et devient purulent. Une toux sèche et rauque est présente, le malade se sent fatigué, sans appétit, et se plaint de courbatures. En l'absence de complication, les symptômes évoluent favorablement après une période de 8 à 10 jours. La toux, ainsi que la rhinorrhée peuvent persister pendant une quinzaine de jours.

Le pharmacien incitera le patient transplanté à consulter son médecin dans les cas suivants :

- Symptômes ambigus
- Présence de fièvre
- Phase évolutive de la maladie avec écoulement purulent
- Douleur nasale, douleur et écoulement de l'oreille.

Dans les autres cas, le pharmacien pourra intervenir.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien :**

Le traitement du rhume nécessite avant tout du repos, des mesures évitant la dissémination directe de l'infection ainsi que l'utilisation d'antipyrétiques et de substances décongestionnantes.

- Le sommeil et le repos au lit favorisent la guérison.
- Il ne faut pas surchauffer les lieux d'habitation, ni s'emmitoufler avec des vêtements supplémentaires en cas de fièvre. Il faut boire suffisamment pour éviter la déshydratation.
- Il sera possible de donner au patient transplanté un médicament à visée décongestionnante d'action locale ou générale, mais jamais associée.
- On pourra associer un antihistaminique pour calmer la rhinorrhée.
- La prise de vitamine C, est souvent recommandée, même si son efficacité n'est pas prouvée scientifiquement.

Le traitement homéopathique repose sur la prise d'un traitement symptomatique et d'un traitement de fond. La spécialité *Allium Cepa*

composé[®] convient à tout type de rhinite. Coryzalia[®] est plus adapté au traitement de la rhinite d'origine infectieuse.

Peuvent être utilisés en traitement de fond ou préventif de la rhinite quel que soit son type :

- *Histaminum* 9 CH ou
- *Poumon Histamine* 9 CH, 5 granules matin et soir ;
- *Pollens* 30 CH, de 5 granules par jour à 1 dose par semaine.

4.3.5 Patient transplanté et fièvre :

- **Définition :**

Au repos, la température normale est comprise entre 36,7°C et 37°C le matin et entre 37°C et 37,3°C le soir. Après l'effort, la température s'élève de plusieurs dixièmes ; la mesure devra donc être effectuée une demi-heure après le repos.

Chez la femme, la température varie au cours du cycle menstruel : elle s'élève de 2 à 3 dixièmes 14 jours avant les règles et revient à son chiffre antérieur le jour de règles.

Chez certains sujets, la température peut avoir une valeur différente de la valeur normale habituelle, en dehors de tout contexte pathologique.

Il faut noter la différence entre fièvre et hyperthermie : la **fièvre** est issue d'un *dérèglement du "thermostat"* central, alors que l'**hyperthermie** résulte de l'*accumulation de chaleur exogène*. Bien que les deux mots soient souvent pris comme synonymes, utiliser hyperthermie au lieu de fièvre est impropre et doit être autant que possible évité.

L'hyperthermie sera souvent transitoire, due à un effort physique ou à une exposition à une source de chaleur, mais elle peut aussi être le symptôme d'une pathologie plus grave.

- **Etiologie :**

L'ascension thermique peut être brutale et immédiatement élevée, ou au contraire lente et progressive. L'ascension thermique est accompagnée de frissons dont l'intensité est proportionnelle à la rapidité de la montée de température.

Quel que soit l'âge, la fièvre peut être le symptôme inaugural d'une infection qui risque rapidement d'engager le pronostic vital : il faut reconnaître l'existence ou non de signes de gravité et savoir évaluer le degré de l'urgence : le terrain et la clinique interviennent dans cette appréciation. [28] Ceci est d'autant plus vrai chez le patient transplanté, à cause de son immunosuppression.

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour une fièvre ?

Au vu de la fragilité d'un patient transplanté, dû à son immunosuppression, il semble indispensable de l'orienter vers son centre de transplantation, pour éviter au maximum tout risque d'infection. [34]

Il sera quand même conseillé au patient de s'hydrater correctement.

4.3.6 Patient transplanté et lésion cutanée :

Avec l'augmentation de la durée de vie des patients ayant subi une transplantation d'organe et le traitement immunosuppresseur empêchant le rejet de l'organe transplanté, les maladies de peau gagnent en importance dans le suivi de ces patients.

Avant tout, on observe des maladies infectieuses et des néoplasies de la peau, ces dernières faisant partie des maladies lymphoprolifératives les plus fréquentes chez les receveurs de transplantation. L'interaction entre virus oncogènes, la lumière UV, l'immunosuppression médicamenteuse et les facteurs génétiques jouent un rôle essentiel dans le développement des tumeurs cutanées. Les dermatoses infectieuses peuvent devenir le point de départ d'infections disséminées.

Vu le potentiel mortel des néoplasies cutanées et des infections, leur dépistage précoce revêt une importance cruciale

C'est pourquoi, tout patient transplanté qui se présente à l'officine avec des lésions cutanées inexpliquées devra être orienté vers son centre de transplantation.

4.3.7 Patient transplanté et œil rouge :

- **Définition :**

Lorsqu'un patient transplanté se présente à l'officine avec un œil rouge (ou les deux), le pharmacien doit savoir que ce symptôme peut-être l'expression de plusieurs pathologies oculaires.

- **Etiologie :**

On peut distinguer :

- conjonctivites infectieuses : elles sont le plus souvent bilatérales.
 - conjonctivite bactérienne : il y a présence de sécrétions purulentes. On observe une hyperhémie sévère ainsi qu'un chémosis important ;
 - conjonctivite virale : les sécrétions sont claires et l'hyperhémie est modérée. Par contre, on observe souvent un épiphora.
- conjonctivite allergique : on observe une rougeur diffuse des deux yeux, avec un larmolement important. Il n'y a pas ou peu de sécrétion. La conjonctivite allergique est particulièrement fréquente en saison pollinique et est souvent accompagnée d'un prurit ou d'une rhinite.
- hémorragie sous-conjonctivale : il s'agit d'une plaque de sang sous la conjonctive, impressionnante mais sans gravité et indolore, due à une fragilité capillaire locale. Cette hémorragie est unilatérale.

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine avec un œil rouge ?

Quel que soit le patient, le pharmacien se doit de connaître les situations d'urgence ophtalmique :

- baisse brutale de la vision ;
- traumatisme de l'œil, même en l'absence de symptôme ;
- brûlure de l'œil par une substance chimique ;
- présence de phosphènes ;
- opacité partielle du champ visuel ;
- présence de halos colorés, d'arc-en-ciel ou de brouillards visuels intermittents ;
- survenue d'une affection oculaire d'origine iatrogène.

Ces symptômes nécessitent tous une consultation immédiate chez un ophtalmologiste.

En dehors de ces cas, et en ce qui concerne l'œil rouge, les conjonctivites bactériennes nécessiteront un avis médical. Par précaution, la consultation est conseillée pour les conjonctivites virales et en cas de doute.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien :**

Conjonctivites :

- les conjonctivites bactériennes se traitent par des antibiotiques et nécessitent donc une prescription médicale ;

- les conjonctivites virales nécessitent également un avis médical par précaution ;
- les conjonctivites allergiques récidivantes et précédemment définies comme telles peuvent être traitées à l'officine.
L'utilisation d'un collyre à base de cromoglycate de sodium ou de N-acétyl aspartyl glutamique, qui inhibe la dégranulation des mastocytes est possible.

Pour plus d'efficacité, l'instillation sera précédée d'un lavage oculaire et une éviction de l'allergène doit être effectuée dans la mesure du possible. Un traitement homéopathique symptomatique ou de terrain de l'allergie peut également être utile.

Hémorragie sous-conjonctivale :

La prise en charge officinale n'est possible qu'en l'absence de traumatisme de l'œil.

Une hémorragie sous-conjonctivale ne nécessite pas de traitement particulier car elle se résorbe spontanément. L'utilisation d'un collyre indiqué dans la fragilité capillaire conjonctivale tel que Vitarutine® est possible, mais présente peu d'intérêt pour hâter la résorption.

Le pharmacien devra aussi donner quelques conseils supplémentaires :

Le pharmacien doit toujours faire prendre conscience au patient qu'**une mauvaise utilisation d'un collyre est aussi dangereuse que la mauvaise utilisation d'un médicament administré par voie générale.**
[31]

Dans tous les cas, le port de lentille doit être évité pendant toute la durée de la pathologie. Il est essentiel de conseiller d'attendre 5 à 10 minutes entre l'installation de deux collyres. La durée de conservation des collyres après ouverture doit également être précisée.

Evidemment, si la pathologie ne se résorbe pas en quelques jours, le patient est invité à consulter son médecin.

4.3.8 Patient transplanté et fatigue :

- **Définition :**

La plainte asthénique est un motif fréquent de consultation. La fatigue peut-être un symptôme, mais aussi un syndrome. La fatigue est un état résultant de l'activité prolongée d'un organe ou d'un appareil doué de sensibilité, se traduisant par une diminution du fonctionnement et une sensation particulière à chaque organe.

L'asthénie est définie comme une dépression de l'état général entraînant à sa suite des insuffisances fonctionnelles multiples. Ce terme désigne également l'affaiblissement des fonctions d'un organe ou d'un système.

- **Etiologie :**

L'asthénie somatique est d'origine physiologique et/ou organique. Elle survient à la suite d'événements évolutifs ou résiduels : affections organiques virales, intervention chirurgicale, accouchement.

Les troubles de l'homéostasie glucidique, de même que les variations tensionnelles s'accompagnent fréquemment d'asthénie. L'asthénie réactionnelle est secondaire à de mauvaises conditions socio-professionnelles ou d'environnement.

L'asthénie psychique est fréquemment présente dans la plainte de la fatigue « courante » ; elle peut se traduire quelques fois par une apathie qui correspond à une baisse de l'activité, une absence de réactions aux stimulations psychiques et une inertie physique. L'apathie peut-être constitutionnelle ou acquise, de cause variable.

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine se plaignant de fatigue ?

Avant toute délivrance d'un médicament antiasthénique à un patient transplanté, il faut privilégier le recueil des informations qui permettra de justifier la prescription.

L'interrogatoire cherchera à préciser la date d'apparition du symptôme, les circonstances, l'horaire de survenue, l'environnement, le mode de vie, la notion d'un équilibre nutritionnel, la variabilité dans le temps, les signes associés et le traitement en cours.

Le pharmacien devra prendre son temps pour écouter et analyser les réponses, car les expressions verbales du patient sont très souvent significatives du type de fatigue invoquée.

Le pharmacien tentera de mettre en évidence les signes principaux de la fatigue : troubles du sommeil, des troubles intellectuels et psychiques, des douleurs, une perturbation dans le travail etc.

Toute fatigue persistante, d'apparition brutale ou concomitante d'un mauvais état général et sans signes étiologiques évident est un motif de consultation médicale pour le patient transplanté. En effet, certaines pathologies sont fatigantes et *a contrario*, la fatigue peut-être révélatrice de maladies qui peuvent être très graves chez un patient transplanté (virus d'Epstein-Barr, hépatite virale, etc.)

Certaines asthénies sont l'expression de dépressions médicamenteuses que le pharmacien ne peut ignorer. (Antalgiques périphériques, psychotropes, sédatifs, β -bloquants...)

Il faut savoir évaluer les bonnes indications thérapeutiques : une asthénie à dominante psychique sera adroitement orientée vers la consultation médicale.

Une fatigue occasionnelle fera d'abord l'objet de conseils hygiéno-diététiques (hygiène de vie, sommeil, alimentation...) qui suffisent le plus souvent.

Une asthénie somatique ou réactionnelle peut-être traitée par des médicaments (vitamines, fortifiants) mais aussi et bien évidemment, par des mesures hygiéno-diététiques.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien d'officine :**

L'effet placebo joue, à n'en pas douter, un rôle majeur dans le traitement de certaines asthénies.

Actuellement, plus d'une centaine de médicaments qualifiés d'antiasthéniques, de défatiguant ou de tonifiants sont disponibles ; ils correspondent essentiellement aux dérivés de l'acide phosphorique, de l'acide ascorbique et de l'acide glutamique ou se composent d'éléments variés tels le ginseng, la caféine et divers acides aminés, de vitamines et oligo-éléments.

On peut citer, par exemple, des produits tels que Sargenor[®], Arcalion[®]...
[31]

La durée de prescription doit être la plus brève possible, et en l'absence d'une amélioration rapide, malgré des mesures hygiéno-diététiques rigoureuses, une consultation médicale devra être envisagée par le patient transplanté.

4.3.9 Patient transplanté et toux sèche :

- **Définition :**

La toux est un réflexe physiologique complexe destiné à maintenir la perméabilité des voies aériennes, en éliminant un excès de sécrétions et/ou de particules étrangères. La toux est toujours pathologique.

Une toux ne doit jamais être négligée, car elle peut être l'expression d'une affection grave. Il faut absolument bannir toute prescription non motivée d'antitussif. En étant mal prescrits, ils vont contrarier l'expectoration et favoriser l'encombrement bronchiolo-alvéolaire.

La toux sèche, souvent quinteuse est fatigante ; elle aggrave progressivement l'irritation des voies aériennes et elle est un agent de dissémination des germes.

- **Etiologie :**

Les causes les plus fréquentes sont : la bronchite aiguë dont la toux est souvent douloureuse avec une sensation de brûlure thoracique, la coqueluche dont l'expression est une toux quinteuse caractéristique, les laryngites, les fausses routes, les pharyngites, et, plus grave, le cancer du larynx.

Les toux chroniques ont des origines différentes. On peut noter la toux du fumeur, la toux psychique et/nerveuse plutôt variable en intensité et superficielle, la toux du cancer bronchique, et la toux iatrogène provoquée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour une toux sèche ?

Dans la plupart des cas, si la toux est d'apparition brutale et récente, le sujet « consultera » d'abord son pharmacien. La tâche essentielle de celui-ci sera de soulager sans nuire, en ne sous-estimant pas l'expressivité du symptôme. [31]

En revanche, la consultation s'impose :

- en cas de fièvre car une infection virale ou bactérienne est possible ;
- s'il s'agit d'un transplanté du poumon ou d'un patient ayant subi une transplantation « cœur/poumon » ;
- en cas de malaises fréquents ;
- si le patient est asthmatique.

Les médicaments antitussifs sont une thérapeutique d'appoint, ponctuelle, à visée symptomatique ; cette thérapeutique ne remplace en aucun cas le traitement étiologique qui demeure essentiel. L'indication des antitussifs doit être strictement réservée au traitement de la toux sèche d'irritation, pas ou peu productive. Cette indication concerne la toux tenace et gênante, mal tolérée, pouvant s'accompagner de signes généraux comme la fatigue, des céphalées...

Le pharmacien ne doit jamais oublier que la toux est un phénomène de défense naturel des voies respiratoires. La recherche des contre-indications au traitement par des antitussifs est donc obligatoire avant toute prescription.

- **Thérapeutiques à disposition du pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut commencer par donner des conseils hygiéno-diététiques à un patient qui tousse.

Il peut commencer par supprimer les polluants et les aéro-contaminants tel que le tabac, humidifier suffisamment l'atmosphère et boire des boissons chaudes plutôt que des boissons froides.

Ensuite, le choix des antitussifs est vaste :

- Les antitussifs à action centrale n'ont pas d'autres indications que le traitement symptomatique des toux non productives gênantes aiguës ou chroniques. Leur activité n'est réellement démontrée qu'à partir de certaines doses.
- Les antitussifs dépresseurs respiratoires, c'est-à-dire composés de codéine (Neo-codion[®], etc.) de codéthyline, de pholcodine (Broncalène[®], Codotussyl[®], etc.), du dextrométhorphan (Dexir[®], Nodex[®], etc.) ou de la noscapine (Tussisédal[®], etc.) sont contre indiqués en présence d'une insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré.
- Les antitussifs antihistaminiques (Broncalène[®], Fluisedal[®], Rhinathiol[®], Toplexil[®], etc.) sont le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Ils sont contre-indiqués avec le glaucome par fermeture d'angle et les troubles vesico-prostatiques.
- Un traitement antitussif ne devra pas excéder 3 à 5 jours ; dans le cas d'une absence d'amélioration de la symptomatologie, le pharmacien devra impérativement orienter le patient vers une consultation.

4.3.10 Patient transplanté et toux grasse :

- **Définition :**

La toux grasse ou productive débarrasse l'arbre trachéo-bronchique des poussières des corps étrangers et de l'hypersécrétion réactionnelle à différents processus (irritatifs, inflammatoires, allergiques).

Ce type de toux doit être respecté et même facilité. Elle sera caractérisée de chronique, si elle persiste depuis plus de 3 ou 4 semaines.

- **Etiologie :**

La toux aiguë grasse est souvent l'expression clinique d'une surinfection bactérienne, d'une infection virale bronchique ou pulmonaire. Elle succède alors à une période de toux sèche.

La toux chronique productive a de nombreuses origines : bronchopneumopathies infectieuses, obstructions bronchiques, immunodépression, facteurs héréditaires, malformations congénitales.

- **Conduite à tenir par le pharmacien d'officine :**

Le pharmacien peut-il traiter un patient transplanté qui se présente à l'officine pour une toux grasse ?

Dans le cas d'un **patient transplanté du poumon, transplanté cœur/poumon, ou cœur**, le pharmacien devra inciter vivement son patient à consulter au plus vite son médecin traitant.

Il en est de même dans le cas d'une toux grasse chronique.

Dans le cas d'une toux aiguë productive, le pharmacien peut prescrire un mucomodificateur :

Si les expectorations sont très visqueuses et très élastiques : les fluidifiants bronchiques vrais peuvent être utilisés, comme la N-acétylcystéine (Exomux[®], fluimicul[®], mucomyst[®]...)

Si les expectorations sont devenues plus fluides, un mucorégulateur comme la carbocystéine (Bronchokod[®], rhinathiol[®]...)

Dans ces deux cas, le patient transplanté ne devra pas tarder à consulter son médecin.

En cas d'expectorations infectées, le pharmacien devra conseiller au patient transplanté une consultation médicale.

4.4 Questions diverses du patient transplanté :

4.4.1 Patient transplanté et vaccination :

Les patients transplantés d'organe solide ont un risque élevé d'infections sévères.

La vaccination représente un moyen simple de prévention des infections chez ces patients.

Elle est souvent sous-utilisée en raison du manque de données sur son efficacité et du risque théorique de rejet du greffon. Les vaccins inertes sont bien tolérés.

Leur administration doit être envisagée le plus tôt possible chez le sujet candidat à une transplantation d'organe, et au moins 6 mois après la transplantation.

Le titrage des anticorps post-vaccinaux, lorsqu'il est réalisable en routine, doit être effectué à l'issue du schéma vaccinal pour contrôler l'efficacité de la vaccination, puis régulièrement au cours du temps pour proposer des injections de rappel.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez le patient transplanté d'organe. Ils doivent être administrés, le cas échéant, au moins 4 semaines avant la date envisagée de transplantation.

L'entourage et le personnel soignant prenant en charge ces patients doivent être vaccinés.

La place des nouveaux vaccins est à préciser par des études spécifiques chez ces patients. [35]

Les différents vaccins disponibles en France sont répertoriés dans le tableau suivant :

Vaccins viraux inactivés ou recombinants	Grippe Poliomyélite Hépatite A Hépatite B Encéphalite Japonnaise Encéphalite à Tique Rage HPV
Vaccins viraux vivants	Rougeolle Oreillons Rubéole Rotavirus Fièvre jaune Zona Varicelle
Vaccins bactériens inertes	Coqueluche Leptospirose Tétanos Diphtérie Pneumocoque Typhoïde Méningite Haemophilus influenzae type b conjugué
Vaccins bactériens vivants	BCG

Tableau 7 : liste des vaccins disponibles en France [36]

4.4.2 Patiente transplantée et grossesse :

La transplantation offre une seconde chance de vivre à bon nombre de personnes atteintes d'une maladie organique en phase terminale.

Les taux de survie ont augmenté au cours des vingt dernières années et de nombreux receveurs sont en bonne santé, actifs et bénéficient d'une

meilleure qualité de vie. Après avoir été malades, les receveurs de transplantation d'organes se réjouissent à l'idée de pouvoir enfin recommencer à faire certaines activités.

Les femmes et les hommes qui ont songé à devenir parents pour la première fois ou qui souhaitent avoir d'autres enfants peuvent avoir des questions sur la conception ou sur leurs compétences parentales à la suite d'une transplantation. Avec des soins médicaux appropriés, une bonne planification et un suivi rigoureux, bien des femmes et des hommes ayant subi une transplantation d'organe peuvent assumer leur rôle de parent sans problème.

La première grossesse signalée chez une greffée est survenue en 1958. Une femme ayant subi une transplantation rénale de son jumeau identique a donné naissance à un garçon en pleine santé. Depuis ce temps, partout dans le monde, des milliers de femmes ayant subi une transplantation hépatique, rénale, cardiaque ou pulmonaire ont eu des enfants.

La plupart de ces grossesses ont été signalées chez des femmes ayant subi une transplantation rénale.

Une femme transplantée qui souhaite avoir un enfant, doit savoir que sa grossesse pourra comporter des risques et rencontrer des complications. La grossesse doit être bien planifiée.

Avant de tomber enceinte, il serait préférable que les greffées discutent des risques de la procréation avec leur spécialiste de la transplantation, leur obstétricien-gynécologue et leur coordonnateur de transplantation. De nombreuses questions sont en effet à prendre en considération: l'état de santé actuel, le bon fonctionnement de l'organe greffé et la médication. Une patiente transplantée qui souhaite avoir un enfant ne doit pas hésiter à passer en revue l'information offerte à propos de la grossesse à la suite d'une transplantation, pour être au fait de l'expérience d'autres patientes et des risques potentiels.

Le fait de songer à devenir maman en connaissant bien les difficultés éventuelles qui y sont liés et en étant suivie de près par un médecin avant, pendant et après la grossesse peut s'avérer bénéfique pour une éventuelle grossesse. **[37]**

Conclusion

Comment le pharmacien peut-il accompagner le patient transplanté ?

La réponse à cette question appelle une prise en compte de la spécificité de ce patient particulier.

Certes, la transplantation est une thérapeutique prometteuse qui a fait ses preuves, mais elle suppose encore un traitement lourd et complexe.

La considération des risques générés par les interactions médicamenteuses doit être examinée avec attention par les pharmaciens d'officine.

Mais l'accompagnement du patient ne saurait se limiter à cette seule vérification.

Il faut souligner en effet que la survie du patient transplanté repose sur la capacité de celui-ci à être observant à son traitement immunosuppresseur. Le pharmacien d'officine, proche de ses patients, peut s'assurer de cette observance, confirmant ainsi son rôle d'éducateur.

Ces interactions conduisent à une demande croissante de conseils des patients transplantés auprès de leur pharmacien d'officine. Sans que ce dernier ne se substitue au médecin, il est naturellement conduit à trouver des solutions adéquates aux problèmes de santé qui ne sont pas en relation directe avec le traitement immunosuppresseur.

C'est via la complémentarité du rôle du centre de transplantation et de l'ensemble des acteurs de santé, dont le pharmacien d'officine, que la chaîne médicale offre au patient transplanté toutes les chances de survie et de bien être à long terme.

Pour l'heure, cette complémentarité est sans doute encore à confirmer, eu égard au caractère relativement récent des techniques de transplantation et de leurs incidences.

Cette étude vise à contribuer à cette amélioration et permettre ainsi une meilleure prise en charge globale du patient transplanté.

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Nombre d'allèles recensés dans la population humaine pour chaque locus	11
Tableau 2	Cause des insuffisances rénales chroniques terminales	18
Tableau 3	Les différentes indications, par ordre de fréquence décroissante	19
Tableau 4	Indications de la greffe intestinale	21
Tableau 5	Interactions médicamenteuses avec la ciclosporine	43
Tableau 6	Interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs.	100
Tableau 7	liste des vaccins disponibles en France	123

Liste des figures

Figure	Titre	page
Figure 1	schéma général de la réponse immunitaire	8
Figure 2	représentation génomique du CMH	10

Bibliographie

1. « Système immunitaire »
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_immunitaire) 09 janvier 2008
2. GENETET N.
Immunologie, 2002, Lavoisier 4^{ème} édition, p309-320, 582-600.
3. ESPINOSA E. et CHILLET P.
Immunologie, 2006, ellipses, p73-103 et p275
4. « Histoire de la transplantation »
(<http://www.ouest-transplant.org/historique.html>) 23 janvier 2008.
5. CINQUALBRE J.
Grefe d'organes, 2004, Masson, p115-127, 141, 188, 231, 251, 263, 279, 290.
6. « Imurel[®] », thériaque.
(<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?>) 8 février 2008.
7. « Cellcept[®] », thériaque.
(http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicaments=rechercheparMedicament) 8 février 2008.
8. « Cortancyl[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
9. « Neoral[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
10. « Prograf[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
11. « Rapamune[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
12. « Certican[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
13. « Thymoglobuline[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=rechercheparMedicament, 8 février 2008.

14. « Lymphoglobuline[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=s=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
15. « OKT3[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=s=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
16. « Basiliximab[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=s=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
17. « Daclizumab[®] », thériaque.
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?menu_info_medicament=s=rechercheparMedicament, 8 février 2008.
18. JF D'IVERNOS,
Education du patient en pathologie chronique, 2008, Maloine, p130.
19. « Dossier pharmaceutique »
<http://www.cnil.fr/index.php?id=2223>, 15 janvier 2009.
20. Code de la Santé Publique 2007. 21^e éd. Dalloz, 2007.
21. BELLON J.P.
Conseils à l'officine, 2006, Masson, p9, 10, 11, 30
22. « Code de déontologie »
(<http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/pdf/deontologie.pdf>), 10 octobre 2008
23. POUILLARD J.
Session du Conseil national de l'Ordre des médecins (février 2001).
L'automédication. Rapport.
24. LE PEN C. CLP-santé. Automédication et santé Publique : le « Service Médical Rendu » par les médicaments d'automédication.
(http://www.afipa.org/index/informations/etude_clp.pdf), 10 octobre 2008.
25. MAZIERE M. Déremboursements : dernière piqûre de rappel...
(http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1007.html), 15 octobre 2008.
26. Commission assurance qualité Aquitaine.
Guide d'assurance qualité officinale. Edition 1^{er} trimestre 2002.
27. Code civil 2008. 107^e éd. Dalloz, 2007.

28. HUSSON S. La responsabilité du fait du médicament (1^{ère} partie).
http://www.juripole.fr/memoires/prive/Sandrine_Husson/partie1.html,
16 octobre 2008.
29. La responsabilité civile délictuelle ou quasi-délictuelle selon le Code civil.
http://www.contrexpert.com/r_delictuelle.htm , 27 octobre 2008
30. Conseil de la section D 2004. Responsabilité des pharmaciens adjoints et des pharmaciens des établissements de santé inscrits au tableau de la section D de l'Ordre des pharmaciens. Site de la Société de Pharmacie de Bordeaux.
<http://www.socpharmbordeaux.asso.fr/actu/actu4.html> , 7 novembre 2008
31. J.-P. BELON.
Conseils à l'officine, 2006, Masson, p280-285, 150-155.
32. Etiologie de la fièvre. Site du CHU de Rouen.
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malinf/malinf> , 23 novembre 2008
33. Suivi du patient transplanté au-delà de 3 mois après la transplantation. 2007.
Site de la Haute autorité de santé (HAS)
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/> , 24 novembre 2008.
34. LAUNEY O.
Vaccination de l'adulte et transplantation d'organe solide : recommandations générales, 2008, la lettre de l'infectiologie, volume 23, p6-12.
35. Vaccins disponibles en France,
<http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%205/LAUNAY-vaccins.pdf> , 20 décembre 2008.
36. Grossesse et rôle parental après une transplantation.
<http://209.85.129.132/search?q=cache:HpnPFcjIBIJ:itns.org/docs/education/Grossesse.pdf+patient+transplante+et+grossesse&hl=fr&ct=clnk&cd=3&gl=fr>,
20 décembre 2008

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 avril 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Samuel Marchal

Sujet : Prise en charge par le pharmacien d'officine du patient transplanté.Jury :

Président : M. Gérald Catau, maître de conférences.

Juges : M. Benoît Averland, docteur en médecine.

M^{me} Evelyne Dufrenoy, docteur en pharmacie

Vu,

Nancy, le 26 Mars 2009

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Gerald CATAU

M. Benoît AVERLAND

Vu et approuvé,

Nancy, le 26 MARS 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 2.4.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

**Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidents du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,**Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3238.

N° d'identification : 3238

TITRE

Prise en charge par le pharmacien d'officine du patient transplanté.

Thèse soutenue le 30 avril 2009

Par Samuel MARCHAL

RESUME :

Quel est le rôle du pharmacien d'officine face aux difficultés rencontrées par les patients transplantés ?

Moins que la spécificité des pathologies rencontrées, c'est une connaissance globale des particularités du patient transplanté que le pharmacien d'officine doit prendre en compte dans sa prise en charge en étant conscient de sa responsabilité et des limites de son action. L'amélioration des techniques de transplantation, les progrès scientifiques et médicaux, conduisent naturellement cette thérapeutique à être davantage utilisée à l'avenir.

Dans cette perspective, il convient de conforter la complémentarité de l'ensemble des acteurs médicaux. Celle-ci suppose que le pharmacien d'officine dispose d'outils et de connaissances adaptées.

Cette étude participe à cet objectif en traitant successivement du système immunitaire, du patient transplanté et de son traitement, de l'éducation thérapeutique ainsi que du conseil officinal.

MOTS CLES :

Transplantation, greffe, prise en charge, éducation thérapeutique, immunosuppression, officine.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. Benoît AVERLAND</u>		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 6

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle