

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 08 janvier 2014

Par Mr RAVIAT Bertrand

Le patient transplanté rénal : Traitements immunosuppresseurs, rôles et conseils du pharmacien d'officine.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique à l'université Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

Assesseur :

Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à l'université Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Madame Anne-sophie VANHEEMS, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une officine à Vieux condé.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie

M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie

Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Thierry DINE. Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider cette thèse ainsi que pour tous les enseignements que vous avez rendu si intéressants au cours de ces six années de faculté.

A mon directeur de thèse, Monsieur Bernard GRESSIER. Pour l'aide que vous m'avez apporté dans l'élaboration de cette thèse. Vous m'avez fait l'honneur de juger mon travail. Pour tous les enseignements clairs, structurés et pensés que vous avez prodigués au cours de ces six années de faculté.

A Anne Sophie Vanheems, Pharmacien titulaire à Vieux condé. Pour m'avoir formé depuis la seconde année de pharmacie jusqu'à l'obtention de mon diplôme. Merci de m'avoir permis de transformer les connaissances acquises à la faculté en compétences utiles et nécessaires pour être je l'espère un bon pharmacien d'officine.

A mes parents, qui ont la double casquette tant convoité parent-pharmacien. Deux métiers à part entière ! J'ai pu vous voir travailler tous les deux, certes de manière différente, mais en faisant toujours passer le patient avant tout le reste et tout ça dans la bonne humeur. Chose qui m'est acquise grâce à vous je pense. Comme parents ? Je pense que vous ne vous êtes pas trop mal débrouillés : Félicitations et merci !

A ma sœur, Juliette, tes cours m'ont été d'une aide précieuse surtout pendant les études de pharmacie. Une minute d'inattention ? Un assoupissement pendant un cours de chimie Thérapeutique ? Voilà ma réponse « Pas grave j'ai le cours de juju ». Et puis pendant nos longues journées d'écriture de thèse où on essayait de se motiver mutuellement tout en buvant d'inquiétantes quantités de thé...

A mes grands-parents et notamment à mon grand-père, pour l'aide qu'il m'a apportée dans la correction de cette thèse et pour cette phrase « Non la thèse elle est bien mais t'as un problème avec les « s », les « é », les « è », les « î » et les « i » et puis aussi avec la ponctuation mais bon ». Merci pour cette prise de conscience.

A toute ma famille, pour leur présence et leur soutien depuis aussi longtemps que ma mémoire me permet de me rappeler.

A l'équipe de la pharmacie DEHAUT-VANHEEMS, à **Virginie, Linda et Mélanie** pour qui je passe pour un baba cool que rien n'inquiète. **A Domitille** à qui j'ai fait lever les yeux mille fois au ciel ... **A Cathy** parce que si l'on pouvait attribuer un prix à la personne la plus adorable du monde tu aurais la première, la seconde et la troisième place.

A l'équipe de la pharmacie CARMI de Bruay sur Escaut, pour m'avoir fait découvrir une autre facette de la pharmacie beaucoup plus détendue toujours avec le sourire et compétence.

A Maxence, Marie, Céline pour avoir toujours été la même pendant mes moments de découragement (rares quand même !) et pour tous les mojitos que l'on a bus ensemble pendant l'écriture de cette thèse.

A mes amis, Julien, Lucile, Mikael, Perrine, Léocadie, Maxime, pour leur soutien, les moments passés ensemble furent un moteur puissant et essentiel de ma motivation.

A Solenne, pour m'avoir fait rêver pendant l'essentiel de l'écriture de cette thèse avec cet inoubliable voyage aux Etats-Unis.

A mes amis de pharma, Laurène, Alice, Christopher sans qui les cours m'auraient paru beaucoup plus longs.

Un grand merci

Sommaire :

Introduction [1,2]	13
I. Rappels et contextes de l'insuffisance rénale chronique en France	14
A. L'insuffisance rénale chronique	14
a) Définition	14
b) Prévalence	14
c) Méthodes de mesure de la fonction rénale	14
a. Mesure de la filtration glomérulaire	14
b. Mesure des marqueurs sériques	14
(1) Créatinine	14
(2) Urée	15
(3) Cystatine C	15
c. Mesure directe de la clairance de substances endogènes	16
(1) Clairance de la créatinine	16
(2) Clairance de l'urée	16
d. Estimation de la filtration glomérulaire	16
(1) Comparaison CG et MDRD :	19
d) Stades	20
a. Rythme de décroissance du débit de filtration glomérulaire	23
e) Conséquences de l'insuffisance rénale chronique	24
a. Les conséquences cardio-vasculaires :	24
(1) Hypertension artérielle (HTA) :	24
(2) Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose	25
(3) Atteinte cardiaque	25
b. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux	26
c. Conséquences hématologiques :	26
d. Les troubles de l'équilibre acide-base	27
e. Conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles :	28
(1) Anomalies du métabolisme glucidique :	28
(2) Anomalies du métabolisme lipidique :	29
(3) Anomalies du métabolisme protéique et énergétique [16] :	29
f. Les troubles hydro-électrolytiques :	30

(1) Bilan de l'eau et du sel [14]	30
(2) Bilan du potassium	30
B. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [2].	30
a) Définition	30
b) Epidémiologie	31
c) Prévalence :	31
d) Incidence :	31
e) Maladies ayant conduit à l'IRCT :	32
f) Evolution :	33
C. Les traitements de suppléance :	34
a) Quel est le moment propice pour informer le patient sur la méthode de suppléance ?	36
b) Description de chaque méthode de suppléance [12].	36
a. L'hémodialyse de suppléance	36
(1) Principe général	36
(2) Voie d'accès	37
(3) Déroulement	37
(4) Modalités	37
b. Dialyse péritonéale :	38
(1) Principe général	38
(2) Voie d'accès	38
(3) Modalités	39
c. Critères de choix d'une méthode de suppléance	40
(1) Fonction rénale résiduelle (FRR)	41
(2) La corpulence du patient	41
(3) Les facteurs psychosociaux	41
(4) La néphropathie causale	42
(5) Les comorbidités	42
II. La greffe rénale	43
A. Organisation de la greffe rénale en France	44
a) L'Agence de Biomédecine	44
b) Organisation territoriale de l'Agence de Biomédecine	45
c) Les équipes de greffe rénale.	45
d) Cristal [29].	46
B. Les règles d'attribution des organes en France :	46

a)	Cas d'un donneur pédiatrique de moins de 18 ans :.....	47
b)	Cas d'un donneur de plus de 18 ans :.....	47
C.	Distinction entre greffe rénale avant dialyse et greffe préemptive.....	48
a)	La greffe rénale après dialyse.....	48
b)	La mise sur liste d'attente en France :.....	49
a.	Les informations de base à recueillir :.....	49
b.	Examens de biologie générale et métabolique :.....	50
c.	Examens de sécurité sanitaire :.....	50
d.	Examens immunologiques :.....	50
e.	Examens d'imagerie standard :.....	51
f.	Consultations spécialisées indispensables :.....	51
g.	Risque de cancer :.....	51
h.	Examens particuliers selon la clinique :.....	51
i.	Information du receveur :.....	52
c)	La greffe préemptive.....	52
D.	Le greffe à partir d'un donneur vivant.....	53
a)	Point de vue juridique.....	54
b)	Point de vue médical.....	54
a.	Les contre-indications relatives liées au receveur :.....	54
b.	Les contre-indications liées au receveur :.....	54
c.	Les contre-indications absolues liées au donneur :.....	55
d.	Les contre-indications liées au donneur :.....	55
c)	D'un point de vue immunologique [31] :.....	56
E.	La greffe sur donneur décédé :.....	57
III.	Les immunosuppresseurs utilisés lors de la transplantation rénale.....	60
A.	La réponse immunitaire lors de la greffe.....	60
a)	Le rejet hyperaigu.....	60
a.	Déroulement du cross match [34] :.....	61
b)	Le rejet aigu.....	61
a.	Etape 1 : Reconnaissance de l'antigène du non soi par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) :.....	62
b.	Etape 2 : Activation des lymphocytes T.....	62
c.	Etape 3 : Infiltration du greffon :.....	63
d.	Etape 4 : Destruction du greffon :.....	63

c)	Rejet chronique :	64
d)	Activation des lymphocytes T.....	64
a.	Signal 1 :	65
(1)	La voie de la calcineurine	65
(2)	La voie de la protéine kinase C (PKC)	65
(3)	La voie des MAP kinases.....	65
b.	Signal 2 :	67
c.	Signal 3 :	67
d.	Signal 4 :	69
e)	Activation des lymphocytes B :	70
f)	Migration des lymphocytes vers le greffon :	70
B.	Traitement immunosuppresseur d'induction	72
a)	Sérums anti-lymphocytaires (SAL) polyclonaux	72
a.	Immunoglobuline équine anti thymocytes humains LYMPHOGLOBULINE®	72
b.	Immunoglobuline de lapin anti thymocytes humains THYMOGLOBULINE®	72
(1)	Origine :	72
(2)	Formulation :	72
(3)	Mécanisme d'action :	72
(4)	Indications :	73
(5)	Posologie et mode d'administration :	73
(6)	Précaution d'emploi :	73
(7)	Effets indésirables :	73
(8)	Surveillance :	73
(9)	Interactions médicamenteuses :	73
(10)	Contre-indications [44] :	74
c.	Globulines de lapin anti lymphocytaires FRESENIUS® 20 mg/ml [45].....	74
(1)	Origine :	74
(2)	Formulation :	74
(3)	Pharmacocinétique :	74
(4)	Mécanisme d'action :	74
(5)	Indications :	74
(6)	Posologie et mode d'administration :	75
(7)	Précaution d'emploi :	75
(8)	Effets indésirables :	75

(9) Surveillance :	76
(10) Interactions médicamenteuses :	76
(11) Grossesse et allaitement :	76
(12) Contre-indications :	76
b) Anticorps anti lymphocytaires monoclonaux.....	76
a. Muromomab-CD3 ORTHOCLONE OKT3®	76
c) Anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne alpha du R II-2.	76
a. Daclizumab ZENAPAX®	76
b. Basiliximab SIMULECT® [44].....	77
(1) Formulation :	77
(2) Pharmacocinétique :	77
(3) Mécanisme d'action :	77
(4) Indication :	78
(5) Posologie et mode d'administration :	78
(6) Surveillance thérapeutique :	78
(7) Effets indésirables :	78
(8) Interactions médicamenteuses :	79
(9) Grossesse et allaitement :	80
(10) Contre-indications :	80
d) Anticorps monoclonaux dirigés contre CD80 et CD86	80
a. Bélatcept : NULOJIX® [44].....	80
(1) Formulation :	80
(2) Pharmacocinétique :	80
(3) Mécanisme d'action :	81
(4) Indication :	81
(5) Posologie et mode d'administration :	81
(6) Surveillance thérapeutique :	82
(7) Bilan pré thérapeutique :	82
(8) Précautions d'emploi :	82
(9) Effets indésirables :	82
(10) Interactions médicamenteuses :	83
(11) Grossesse et allaitement :	83
(12) Contre-indications :	83
C. Traitement immunosuppresseur d'entretien.....	83

a)	Inhibiteurs de la synthèse de l'Il-2 (anticalcineurines).....	83
a.	Ciclosporine SANDIMMUN® NEORAL® [44].....	83
(1)	Formulation :.....	84
(2)	Pharmacocinétique :.....	84
(3)	Mécanisme d'action :.....	84
(4)	Indication :.....	85
(5)	Posologie et mode d'administration :.....	85
(6)	Surveillance thérapeutique :.....	85
(7)	Effets indésirables :.....	87
(8)	Interactions médicamenteuses :.....	87
(9)	Grossesse et allaitement [49] :.....	89
(10)	Contre-indications :.....	89
b.	Tacrolimus PROGRAF® ADVAGRAF® MODIGRAF® [44] :.....	89
(1)	Formulation :.....	90
(2)	Pharmacocinétique :.....	90
(3)	Mécanisme d'action :.....	90
(4)	Indication :.....	91
(5)	Posologie et mode d'administration :.....	91
(6)	Surveillance thérapeutique :.....	92
(7)	Effets indésirables :.....	93
(8)	Interactions médicamenteuses :.....	95
(9)	Grossesse et allaitement [50]:.....	96
(10)	Contre-indications :.....	96
b)	Inhibiteurs du signal 2 de costimulation (corticoïdes).....	96
a.	Les corticoïdes [44] :.....	96
(1)	Formulation :.....	97
(2)	Pharmacocinétique :.....	97
(3)	Mécanisme d'action :.....	97
(4)	Indication :.....	98
(5)	Posologie et mode d'administration :.....	99
(6)	Surveillance thérapeutique :.....	99
(7)	Effets indésirables :.....	100
(8)	Interactions médicamenteuses :.....	101
(9)	Grossesse et allaitement [56]:.....	103

(10) Contre-indications :	104
c) Inhibiteurs de la mTOR.....	104
a. Évérolimus : CERTICAN® et Sirolimus RAPAMUNE® [44] :	104
(1) Origine :	104
(2) Formulation :	105
(3) Pharmacocinétique :	105
(4) Mécanisme d'action :	105
(5) Indication :	106
(6) Posologie et mode d'administration :	106
(7) Surveillance thérapeutique :	107
(8) Effets indésirables :	108
(9) Interactions médicamenteuses :	109
(10) Grossesse et allaitement :	110
(11) Contre-indications :	110
d) Inhibiteurs de synthèse des bases puriques (anti métabolites).....	110
a. Azathioprine IMUREL® [44] :	110
(1) Formulation :	110
(2) Mécanisme d'action :	111
(3) Indications :	111
(4) Posologie et mode d'administration :	111
(5) Effets indésirables :	111
(6) Surveillance du traitement :	112
(7) Interactions médicamenteuses :	112
(8) Grossesse et allaitement [58] :	112
(9) Contre-indications :	113
b. Mycophénolate Mofétil : CELLCEPT® et Mycophénolate sodique : MYFORTIC® [44] : ...	113
(1) Formulation :	113
(2) Métabolisme :	114
(3) Mécanisme d'action :	114
(4) Indication :	114
(5) Posologie et mode d'administration :	114
(6) Effets indésirables :	114
(7) Surveillance du traitement :	115
(8) Interactions médicamenteuses :	115

(9) Grossesse et allaitement [59]:.....	116
(10) Contre-indications :	117
D. Les protocoles d’immunosuppression en greffe rénale.....	118
a) Petit historique des stratégies d’immunosuppression.....	118
b) Aujourd’hui qu’en est -il ?	120
c) Les études en cours.....	122
a. Protocoles d’arrêt ou de minimisation des anticalcineurines.....	122
b. Protocoles sans anticalcineurines.	122
c. Introduction immédiate des inhibiteurs de mTOR sans anticalcineurines.	123
d. Conversion précoce ou tardive des anticalcineurines par les inhibiteurs de mTOR.....	123
e. Protocoles sans corticoïdes.....	123
f. Protocoles de minimisation des corticoïdes à court termes.....	124
g. Protocoles de minimisation des corticoïdes à long terme.....	124
E. Les nouvelles molécules en immunosuppression	125
a) ISA247 : laboratoire Isotechnika	125
b) CP690550 : laboratoire Pfizer.....	125
c) AEB071 : laboratoire Novartis	126
d) Alefacept : laboratoire Biogen.....	126
e) Alemtuzumab CAMPATH-1H®	127
IV. Les conseils du pharmacien	127
A. Le risque infectieux du patient transplanté rénal :	127
a) Les infections virales :.....	128
a. Epidémiologie.....	128
b. Contamination.....	128
c. Quelles sont les conséquences d’une maladie à CMV ?	129
d. Le traitement.....	130
(1) Le traitement préventif :	130
(2) Le traitement prophylactique.....	130
(3) Le traitement préemptif.....	130
(4) Le traitement curatif	130
e. Rôle du pharmacien :.....	132
b) Les infections bactériennes	133
a. Les infections urinaires.....	133
(1) Les facteurs favorisant :.....	133

(2)	La clinique :.....	133
(3)	Diagnostic [28]:.....	134
(4)	Traitement [28]:.....	134
(5)	Traitement prophylactique :	134
(6)	Rôle du pharmacien :.....	134
b.	Les infections pulmonaires :.....	135
(1)	Clinique :.....	135
(2)	Diagnostic :	135
(3)	Rôle du pharmacien :.....	135
c)	Les infections fongiques :.....	136
a.	Chronologie :	136
b.	Epidémiologie :.....	136
c.	La pneumocystose :.....	136
(1)	Epidémiologie :.....	136
(2)	Symptômes :.....	137
(3)	Diagnostic :	137
(4)	Traitement par le BACTRIM® [44] :	137
a)	Formulation :.....	137
b)	Mécanisme d'action :	137
c)	Posologie et mode d'administration :	137
d)	Surveillance et précaution d'emploi :.....	138
e)	Effets indésirables :	138
f)	Interactions médicamenteuses :.....	138
g)	Grossesse et allaitement :	138
h)	Contre-indications :	139
(5)	Traitement par le PENTACARINAT® [44] :	139
a)	Formulation :.....	139
b)	Mécanisme d'action :	139
c)	Posologie et mode d'administration :	139
d)	Surveillance et précaution d'emploi :.....	140
e)	Effets indésirables :	140
f)	Interactions médicamenteuses :.....	140
g)	Grossesse et allaitement :	141
h)	Contre-indications :	141

B.	Les conseils face aux risques accrus de cancer cutanés.....	141
a)	Contexte :.....	141
b)	Epidémiologie :.....	141
a.	Répartition des différents types de cancer :.....	141
c)	Incidence des différents cancers chez le patient transplanté rénal :.....	142
a.	Les cancers cutanés :.....	142
b.	La maladie de kaposi :.....	142
c.	Les syndromes lymphoprolifératifs :.....	142
d.	Les cancers de l'appareil urinaire :.....	142
d)	Les cancers cutanés :.....	143
a.	Les facteurs favorisants :.....	143
b.	Les recommandations de la HAS :.....	144
c.	Rôle du pharmacien :.....	144
(1)	Les règles de protection solaire :.....	145
d.	Les phototypes :.....	146
e.	L'auto-examen de la peau :.....	147
(1)	Déroulement :.....	147
(2)	Les anomalies qui doivent alerter :.....	147
C.	La vaccination du patient transplanté rénal [74, 75] :.....	148
a)	Qu'en est-il des vaccins vivants atténués ?.....	148
b)	Les vaccinations recommandées chez le patient transplanté :.....	148
a.	Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite :.....	148
b.	La grippe :.....	149
c.	L'hépatite B :.....	149
d.	Infections à pneumocoque :.....	149
c)	Les vaccinations pour le voyageur :.....	149
a.	L'hépatite A :.....	149
b.	La fièvre typhoïde :.....	149
c.	Infections à méningocoque :.....	149
d.	La rage :.....	150
e.	Le choléra :.....	150
f.	L'encéphalite japonaise :.....	150
g.	L'encéphalite à tiques :.....	150
D.	Risque cardiovasculaire et règles hygiéno-diététiques du transplanté rénal.....	150

a)	Le risque cardiovasculaire du patient transplanté :	150
a.	Le suivi cardiovasculaire global :	151
b.	L'hypertension artérielle :	152
(1)	Conséquences de l'HTA :	152
(2)	La HAS :	152
(3)	Le traitement :	152
c.	Les hyperlipidémies [80] :	153
(1)	Intérêts d'une prise en charge des dyslipidémies :	153
(2)	La prise en charge de l'hyperlipidémie :	153
d.	Le diabète :	154
(1)	Définition du diabète [81] :	154
(2)	Les facteurs de risque de DPT [83]:	154
(3)	Conséquences du diabète post-transplantation :	154
(4)	Comment réduire les risques de survenue de DPT ?	155
(5)	Les traitements immunosuppresseurs [86] :	155
b)	Les mesures hygiéno-diététiques :	156
a.	Equilibre alimentaire [89] :	156
(1)	L'apport énergétique quotidien et sa répartition	156
(2)	Répartition de l'apport au cours de la journée	157
(3)	Les sept groupes d'aliments	158
b.	La post transplantation immédiate et au long cours	161
c.	L'hygiène alimentaire [91] :	161
(1)	Lors de l'achat des produits :	162
(2)	Lors de la préparation et la consommation :	162
d.	L'hypertension artérielle	162
(1)	Limitation de la consommation en sel	163
(2)	Augmentation des apports en potassium, magnésium et calcium.	164
(3)	Réduction pondérale	164
(4)	Exercice physique	165
(5)	Consommation d'alcool :	165
e.	L'obésité [92, 95] :	165
(1)	La prise en charge nutritionnelle	166
(2)	L'activité physique	168
f.	Les dyslipidémies [92] :	169

(1) Conseils permettant d’atteindre ces recommandations [97] :.....	172
g. Le diabète de type 2 [92, 98] :	173
(1) La lutte contre l’insulinorésistance	173
(2) La réduction des hyperglycémies post-prandiales	173
(3) Eviter les hypoglycémies	175
E. Sport et activités physiques [99] :	175
a) Quel sport pratiquer ?	176
b) Dans quelles mesures ?	176
F. Adhérence au traitement des patients greffés	177
a) Définitions [100]:.....	177
b) Conséquences de la non adhésion thérapeutique :.....	178
c) Facteurs favorisant la non-adhérence :	178
a. Facteurs liés au patient :	179
b. Facteurs liés à la pathologie :	179
c. Facteurs liés au traitement.....	180
d) Les moyens d’améliorer l’adhésion thérapeutique :.....	180
a. Plan de posologie	180
b. L’éducation thérapeutique	181
V. Conclusion	183
Bibliographie.....	185
Annexes	193

Introduction [1,2]

Aujourd'hui, en France, l'insuffisance rénale chronique (IRC) concerne deux à trois millions de personnes. La relative imprécision de ces chiffres est due au fait que l'IRC est asymptomatique jusqu'à un stade avancé de la maladie. Les patients ignorent donc leur état de maladie et tombent des nues lors de l'annonce du diagnostic. En ce qui concerne l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) les chiffres sont exhaustifs grâce à un registre géré par l'Agence de Biomédecine : le registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie). On compte 71 000 patients en IRCT répartis en deux groupes : 33 000 greffés et 38 000 dialysés.

Ainsi, il paraît évident que toutes les pharmacies de France ont potentiellement dans leur patientèle un dialysé ou un patient greffé de rein. Rappelons que la moitié des IRCT est la conséquence directe d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Le pharmacien joue un rôle primordial dans la compliance et la modification des habitudes de vie des patients atteints de ces pathologies conduisant, en dernier lieu, à la dialyse ou la greffe de rein.

Nous verrons comment le pharmacien d'officine, de par sa proximité avec les patients greffés, va pouvoir accompagner, écouter, conseiller ces patients souvent en manque d'information et de réponse.

Tout au long du parcours du patient greffé de rein le pharmacien ne devra cesser de l'informer sur l'importance de l'observance des traitements prophylactiques anti-infectieux et du suivi du traitement immunosuppresseur, malgré les potentiels effets indésirables. Il devra rappeler la nécessité d'un bon équilibre alimentaire et d'une activité physique régulière ainsi que proscrire toute automédication.

Dans cette thèse, nous rappellerons tout d'abord les processus impliqués dans l'évolution de l'insuffisance rénale chronique vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Puis, nous aborderons le traitement de suppléance de l'IRCT, à savoir la dialyse qui représente la première modalité de traitement proposée aux patients.

Dans une deuxième partie nous décrirons la seconde possibilité de traitement de l'IRCT : la greffe rénale. Nous expliquerons le cadre réglementaire, les différentes modalités de greffes et le parcours du patient en attente de greffe rénale.

Dans la troisième partie nous décrirons les mécanismes immunologiques impliqués dans le rejet de greffe qu'il soit hyperaigu, aigu ou chronique. Puis, nous détaillerons les différents médicaments immunosuppresseurs et leurs associations synergiques afin de limiter les effets indésirables tout en offrant une immunosuppression suffisante.

Puis, dans la quatrième partie, nous aborderons les conséquences directes liées à la greffe et aux traitements immunosuppresseurs. A savoir, l'augmentation du risque infectieux notamment dans la première année post-greffe et l'augmentation, au long cours, du risque de

cancer essentiellement cutané. Enfin, nous expliquerons l'importance de l'activité physique et de l'alimentation dans la prévention des risques cardiovasculaires.

I. Rappels et contextes de l'insuffisance rénale chronique en France

A. L'insuffisance rénale chronique

a) Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une affection progressive, entraînant une réduction irréversible des trois principales fonctions du rein : la fonction d'épuration, la fonction endocrine et le maintien de l'homéostasie. La perte inexorable de la fonction d'épuration se traduit par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) au-dessous de la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge et le sexe, alors que l'altération des fonctions endocrines a pour conséquences une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine et une modification du métabolisme de la vitamine D.

b) Prévalence

En 2010, en France, l'incidence globale de l'insuffisance rénale chronique est de 149 par millions d'habitants (pmh). A noter que pour la première fois, cette incidence a baissé par rapport à l'année précédente et cela malgré le vieillissement de la population française [2].

c) Méthodes de mesure de la fonction rénale

Une des difficultés de l'insuffisance rénale chronique est son diagnostic puisque la maladie, notamment au stade débutant, est asymptomatique. Il est donc nécessaire d'avoir une méthode de diagnostic précise et reproductible.

a. Mesure de la filtration glomérulaire

Pour évaluer l'insuffisance rénale chronique, on peut mesurer le DFG en faisant appel à des traceurs exogènes, non métabolisables et éliminés exclusivement par filtration glomérulaire comme l'inuline. On peut aussi utiliser des substances radio-marquées comme l'Iohexol ou l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA). Ce sont des méthodes précises mais qui sont pratiquement inutilisables en ambulatoire car ces techniques sont de réalisation complexe, nécessitent une infrastructure particulière et représentent un coût considérable en vue de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique [3].

b. Mesure des marqueurs sériques

(1) Créatinine

La créatinine est le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire. Elle a une production constante par le métabolisme musculaire, elle n'est pas métabolisée et est librement filtrée par le glomérule. De plus, c'est un moyen très simple d'estimer la fonction

rénale puisqu'il suffit d'une prise de sang. Cependant la créatininémie dépend de plusieurs facteurs (résumés dans l'annexe 1) :

La production de créatinine dépend essentiellement de la masse musculaire. Une valeur dans les normes peut donc refléter une insuffisance rénale modérée et une valeur supérieure aux normes ne correspond pas forcément à une insuffisance rénale.

La créatininémie dépend des apports alimentaires notamment en viande. Ainsi une diminution des apports en viande diminuera d'autant la créatininémie.

Elle dépend aussi de la sécrétion tubulaire qui représente 10 à 20% de la créatinine éliminée chez un sujet ayant une fonction rénale normale alors qu'elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale. De plus, la sécrétion tubulaire peut être inhibée par des médicaments tels que la cimétidine ou le triméthoprim et peut être augmentée par les fibrates et l'hormone de croissance.

(2) Urée

Le dosage de l'urée ne peut être retenu comme marqueur de la fonction rénale car l'urée sanguine subit des fluctuations indépendantes du DFG. L'urémie varie selon :

- *Le régime alimentaire* : l'urée augmente lors d'un apport protéique important et diminue lors d'un régime pauvre en protéines.
- *Le métabolisme musculaire* : des situations d'anabolisme telles que la re-nutrition ou la musculation sont associées à une diminution de l'urémie, tandis qu'en période de catabolisme musculaire, qui est une situation beaucoup plus fréquente comme par exemple la chirurgie, les infections, les cancers, un traitement par corticoïdes ou des hémorragies digestives, se produit une élévation de l'urée sanguine.
- *Le volume de la diurèse* : la réabsorption tubulaire de l'urée est dépendante de la quantité d'eau libre dans le néphron. Ainsi, en situation de déshydratation, l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau d'où une augmentation de l'urée sanguine. A l'inverse, une situation de polyurie sera associée à une diminution de l'urée sanguine [4].

(3) Cystatine C

La cystatine est un polypeptide de bas poids moléculaire dont la production est quasiment constante et qui ne dépend pas de l'alimentation ni de la masse musculaire. Elle est librement filtrée par le rein et n'est pas excrétée, ce qui en fait un excellent marqueur endogène de la fonction rénale, mais elle fait l'objet d'une réabsorption tubulaire rendant impossible le calcul de son excrétion et le calcul de sa clairance comme mesure de la filtration glomérulaire.

Il existe une formule utilisant la cystatine C *CKD epidemiology collaboration cystatin C equation* qui est une variation de la formule CKD- EPI se basant elle sur la créatinine. Cette formule ne fait pas partie des recommandations de la HAS.

c. Mesure directe de la clairance de substances endogènes

(1) Clairance de la créatinine

La mesure de la clairance de la créatinine permet de s'affranchir de la dépendance de la production de créatinine en fonction de la masse musculaire [3]. Le premier inconvénient de cette méthode est sa réalisation en pratique puisqu'elle nécessite une collecte d'urine sur 24h ce qui perturbe le patient ambulatoire dans son programme quotidien et explique en partie la mauvaise exécution de ce recueil. Rappelons les règles que le pharmacien d'officine doit énoncer à tout patient venant rechercher un récipient de recueil d'urine sur 24h :

- Videz votre vessie dans les toilettes au tout début de la période de collecte (par exemple à 7h00 du matin). Cette première urine n'est pas collectée.
- A partir de là, n'urinez que dans le bocal de récolte. Avant d'aller à la selle il est recommandé de d'abord uriner dans le bocal.
- 24h plus tard donc à 7h00 du matin (cf exemple) videz complètement votre vessie dans le bocal de récolte. Puis rappez le bocal au laboratoire d'analyses ou à la pharmacie dans les plus brefs délais avec l'ordonnance destinée au laboratoire d'analyses médicales.

La mesure directe de la clairance de la créatinine ne permet pas d'estimer correctement la filtration glomérulaire puisque la sécrétion tubulaire de créatinine, dont la part augmente avec la diminution de la fonction rénale, s'ajoute à la filtration glomérulaire et tend à surestimer la valeur de DFG.

(2) Clairance de l'urée

En raison de la variabilité de la réabsorption tubulaire de l'urée, la mesure de la clairance de l'urée tend à sous-estimer la filtration glomérulaire. Cependant, les deux biais observés avec la mesure de la clairance de la créatinine et de l'urée tendent à s'annuler (lorsque la filtration glomérulaire est basse par exemple lors d'un stade IV la clairance de la créatinine est trop élevée à cause d'une sécrétion accrue alors que la clairance de l'urée est sous-estimée) [3].

d. Estimation de la filtration glomérulaire

En pratique, on « estime » le DFG par des équations tenant compte de la créatine sérique ainsi que de l'âge, du sexe, de l'ethnie et du poids permettant ainsi de s'affranchir de l'effet de la masse musculaire sur le niveau de la créatininémie.

La première formule est celle proposée par Cockcroft et Gault (CG) en 1976 [5]. Elle donne une estimation de la clairance de la créatinine.

Équation 1 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

-
- Clairance : *en ml/min*
 - Age : *en années*
 - Poids : *en kg*
 - Créatininémie : *en $\mu\text{mol/L}$*
 - A : *1.23 homme et 1.04 femme*

-
- Clairance : *en ml/min*
 - Age : *en années*
 - Poids : *en kg*
 - Créatininémie : *en mg/L*
 - F : *1 homme et 0.85 femme*

La formule de Cockcroft et Gault tient compte de la créatininémie, du poids, de l'âge, du sexe et nécessite la connaissance de la taille pour pouvoir être normalisée à $1,73\text{m}^2$ comme ceci :

Équation 2 : Normalisation du DFG à la surface corporelle (S_c) :

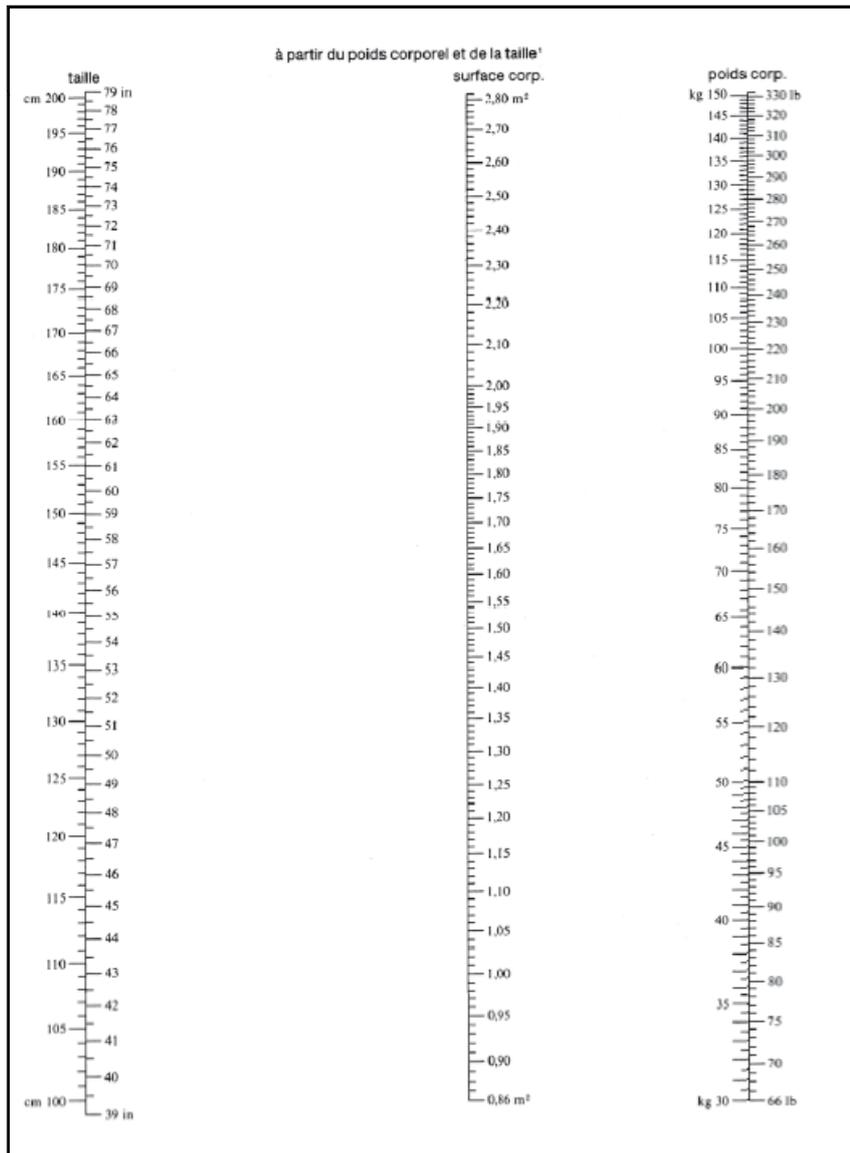


Figure 1 : Normogramme pour l'estimation de la surface cutanée à partir de la taille et du poids d'un individu.

Néanmoins la formule de Cockcroft et Gault est imprécise dans certaines situations [5] :

- aux âges extrêmes (moins de 25 ans et plus de 75 ans) ;
- aux poids extrêmes (quand l'indice de masse corporelle (IMC) est inférieur à 20 ou supérieur à 30) ;
- elle n'est pas utilisable chez les femmes enceintes ou chez l'enfant ni chez un patient ayant une fonction rénale normale.

La formule *modification of diet in renal disease* (MDRD) donne quant à elle une estimation du DFG, elle prend en compte l'âge, le sexe, la créatininémie et l'ethnie.

Équation 3 : Calcul du débit de filtration glomérulaire selon la formule MDRD.

- DFG : *en ml/min*
- Créatininémie : *en $\mu\text{mol/l}$*
- Age : *en année*
- A : 186 pour une mesure de créatininémie non standardisée IDMS
- A : 175 pour une mesure standardisée IDMS
- B : *(0,742 si femme) ou (1,212 si noir)*
Avec IDMS : isotope dilution mass spectrometry

Cette formule est normalisée à la surface corporelle à la différence de la précédente équation.

(1) Comparaison CG et MDRD :

Plusieurs études, notamment l'étude de Froissart et al. [6] ont comparé la performance des deux formules pour évaluer la fonction rénale vis-à-vis de populations particulières. Les études sont discordantes, néanmoins la formule MDRD semble avoir une performance légèrement supérieure à celle de CG.

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les deux formules sont de performance équivalente. Elles sont imprécises chez les patients ayant :

- des valeurs extrêmes d'âges et de poids ;
- une faible production de créatinine (myopathies, paraplégie, végétarien, cirrhose, dénutrition) ;
- une fonction rénale normale.

Une troisième formule a été publiée en 2009 dans *Annal of internal medicine* par la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [6].

Cette formule utilise les mêmes variables que l'équation MDRD, néanmoins sa performance semble être supérieure à cette dernière notamment pour l'estimation des DFG $\geq 60\text{ml/min/1.73m}^2$.

Équation 4 : Calcul du débit de filtration glomérulaire avec la formule CKD-EPI. (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) [7].

Avec créatininémie en *mg/dl*

Avec l'âge en *année*

Tableau 1: Les différentes variables de l'équation de la formule CKD-EPI [7].

<i>Variable a (basée sur le sexe et la race)</i>	<i>Variable b (basée sur le sexe)</i>	<i>Variable c (basée sur le sexe et la créatininémie)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Noir - Femme = 166 - Homme=163 ➤ Blanc et autres - Femme=144 - Homme=141 	<ul style="list-style-type: none"> - Femme =0,7 - Homme=0,9 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Femme - Créatininémie \leq 0.7 mg/dl = -0.329 - Créatininémie \geq 0.7 mg/dl = -1.209 ➤ Homme - Créatininémie \leq 0.9 mg/dl = -0.411 - Créatininémie \geq 0.9 mg/dl = -1.209

Le tableau 1 regroupe les différentes variables utilisées pour l'équation de la formule CKD-EPI [7].

d) Stades

Afin d'améliorer le diagnostic précoce de la maladie rénale et de faciliter l'application de recommandations à visée diagnostique et thérapeutique mais aussi d'optimiser les essais cliniques et les études épidémiologiques, deux groupes d'experts ont publié deux guides pour la pratique clinique. Le premier guide réalisé en France par l'Agence Nationale d'Évaluation en Santé (ANAES), l'autre aux États-Unis, par la National Kidney Foundation et connu sous le nom de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Le tableau 2 regroupe les différents stades de la maladie rénale chronique selon l'ANAES et le tableau 3 selon la National Kidney Foundation.

Tableau 2 : Classification en stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations 2002 de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [8].

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m²)
1	Maladie rénale chronique*	\geq 60
2	IRC modérée	30-59
3	IRC sévère	15-29
4	IRC terminale	<15 ou traitement de suppléance

Maladie rénale chronique* qui se définit par la persistance pendant plus de 3 mois d'anomalies biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques.

DFG: débit de filtration glomérulaire

Tableau 3 : Classification en stades de la maladie rénale selon la National Kidney Foundation (K/DOQI) [9].

Stade	Description	DFG*(ml/min/1,73m ²)	
1	Maladie rénale chronique avec DFG normal	≥90 ⁽¹⁾	
2	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué	60-89 ⁽²⁾	
3	IRC modérée	30-59 ⁽³⁾	3A :45-59
			3B :30-44
4	IRC sévère	15-29 ⁽³⁾	
5	IRC terminale	<15 ⁽³⁾	

IRC : insuffisance rénale chronique

- (1) Maladie rénale chronique qui se définit par la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale.
- (2) Les sujets ayant un DFG ≥ 60 ml/min/1.73m² sans marqueur d'atteinte rénale doivent avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour porter le diagnostic de l'insuffisance rénale ou MRC chez l'adulte (Haute autorité de santé).
- (3) En cas de DFG ≤ 60 ml/min/1.73m² chez un sujet n'ayant jamais eu de DFG estimé antérieur, on doit répéter l'examen dans les 2 semaines, en sachant que lorsque l'on interprète le résultat, la variabilité biologique et analytique de la créatininémie est de +/- 5%.

Le tableau 3 est celui recommandé par la société de néphrologie en 2009 avec néanmoins l'absence de distinction entre les stades 3A et 3B [10].

Les recommandations en matière de marqueurs d'atteinte rénale sont regroupées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Marqueurs d'atteinte rénale. (D'après les recommandations de l'ANAES ,2002) [8].

Albuminurie normale	< 30 mg/24 heures
Micro albuminurie	20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures ou —————
Protéinurie	> 300 mg/24 heures Ou —————
Hématurie pathologique	GR > 10/mm ³ ou 10 000/ml
Leucocyturie pathologique	GB 10/mm ³ ou 10 000/ml
Anomalies morphologiques	à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours, bosselés, reins de petites tailles ou gros reins poly kystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

Les deux groupes d'experts s'accordent pour définir une *maladie rénale chronique* par la persistance pendant plus de 3 mois d'une atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) <60ml/min/1,73m² de surface corporelle indépendamment du type de néphropathie causale. L'atteinte rénale (Kidney damage) est quant à elle caractérisée, avec ou sans baisse du DFG, par la présence d'anomalies biologiques (protéinurie, micro albuminurie, leucocyturie, hématurie) et/ou histologiques et/ou morphologiques.

Ainsi une classification en stade de sévérité a été proposée, cette classification est basée sur le niveau de DFG dont la valeur normale chez l'adulte est de 120ml/min/1,73m². En dessous de 60ml/min/1,73m², tous les individus sont considérés comme « malades », avec ou sans marqueurs d'atteinte rénale. Par contre, au-dessus de ce seuil, la présence persistante de marqueurs d'atteinte rénale est nécessaire au diagnostic.

Il existe plusieurs différences entre les deux classifications. La première différence réside dans le nombre de stades de la classification, pour la classification de l'ANAES il y a 4 stades puisqu'il n'y a pas de distinction de stades de sévérité pour les DFG supérieurs à 60ml/min/1,73m². La seconde distinction a trait au choix de l'équation d'estimation du DFG.

En décembre 2011, la HAS a publié des recommandations sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Ainsi la HAS recommande, pour le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC de l'adulte, une estimation du DFG à l'aide de l'équation CKD-EPI. En l'attente de la

pleine appropriation de cette formule par les professionnels de santé la HAS recommande l'utilisation de la formule MDRD [11].

Aux États-Unis, c'est l'équation élaborée à partir d'un essai : Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) qui est utilisée.

En 2008, la subdivision du stade 3 en stade 3A et 3B, définis respectivement par un DFG compris entre 45 et 59 ml/min/1.73m² et entre 30 et 44 ml/min/1.73m², tel que recommandé en Grande Bretagne par le National Institute for Health and Clinical Experience devrait se généraliser [12].

On assigne à un patient dialysé la lettre D et la lettre T pour le transplanté rénal associé à son stade (1T, 2T, 3T, 4T) [12].

a. Rythme de décroissance du débit de filtration glomérulaire

La classification en différents stades selon le DFG est un indicateur à un instant t de la fonction rénale : or la vitesse de réduction du DFG est le facteur prédictif majeur de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Il est donc indispensable d'associer à la mesure du DFG, le rythme de variation du DFG (Δ DFG) exprimée en ml/min/1.73m²/an avec un suivi de plusieurs mois du DFG pour chaque patient. Cela permet de classer les patients en 3 classes [13].

Le tableau 5 est une classification des patients en fonction de leur rythme de décroissance du DFG.

Tableau 5 : Classification des patients selon leur rythme de décroissance du débit de filtration glomérulaire (Δ DFG) [13].

Décroissance du DFG (en ml/min/1.73m ² /an)	Rythme de décroissance
< 1	Perte très lente (en relation avec l'âge)
Compris entre 1 et 5	Perte modérée
< 5	Perte rapide

Enfin les mêmes recommandations [12] insistent sur la nécessité d'identifier les patients progressifs (suffixe P) c'est-à-dire les patients ayant une perte de DFG supérieure à 5ml/min/1.73m² sur l'année ou de plus de 10ml/min/1.73m² sur 5 ans.

Cette classification permet de concentrer le suivi néphrologique dans ce sous-groupe de patients à risque.

e) Conséquences de l'insuffisance rénale chronique

Les reins fonctionnels ont un rôle capital pour l'organisme, ils exercent 3 grandes fonctions.

- La première fonction du rein est l'élimination des toxines, notamment celles dérivées du catabolisme azoté produisant les toxines urémiques.
- La seconde fonction du rein est le maintien de l'homéostasie, avec la régulation :
 - du sodium, de l'eau et de la volémie (facteur essentiel de la pression artériel) ;
 - de l'équilibre acido-basique ;
 - du bilan phosphocalcique ;
 - du bilan du potassium.
- La troisième fonction rénale est la fonction endocrine qui se traduit notamment par :
 - la synthèse d'érythropoïétine ;
 - la synthèse de 1,25(OH) vitamine D3 ;
 - la synthèse de rénine.

Globalement la plupart de ces fonctions est assurée tant que le DFG est supérieur ou égal à 60ml/min/1.73m², en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine [13]. Nous allons voir quelles sont les conséquences de l'IRC.

a. Les conséquences cardio-vasculaires :

(1) Hypertension artérielle (HTA) :

L'élévation tensionnelle est due à deux phénomènes principaux.

D'une part, une hypervolémie qui est la résultante de la rétention hydrosodée présente lors des stades précoces de l'IRC mais restant modérée jusqu'au stade pré-terminal [13]. Cette rétention hydrosodée est due à la diminution de la capacité du rein à compenser une déplétion ou une surcharge hydrosodée. L'augmentation du volume sanguin a des conséquences dans le secteur capacitif (la circulation veineuse) ce qui entraîne des œdèmes et des répercussions sur le secteur résistif (lit artériel) d'où l'HTA [13].

D'autre part, il y a persistance d'un taux d'angiotensine proche de la normale, ce qui est en fait inadapté puisque la production d'angiotensine devrait être nulle compte tenu de la rétention sodée et de l'élévation tensionnelle [14]. Le feedback est dérégulé lors de l'IRC qui, du fait de la glomérulosclérose, entraîne une ischémie rénale provoquant une sécrétion persistante de rénine [14]. Cette hypertension artérielle est un phénomène passif d'adaptation qui contribue au maintien de l'excrétion du sodium. On comprend bien qu'un moyen simple et efficace de stabiliser l'HTA due à l'IRC est la réduction de l'apport sodé alimentaire (proportionné au degré de l'IRC). Cette HTA a plusieurs autres conséquences :

- elle induit une hyper-filtration des néphrons restants, ce qui entraîne leur destruction accélérée et l'évolution vers la glomérulosclérose ;
- elle entraîne une usure vasculaire accélérée et des lésions viscérales ;
- elle conduit à une insuffisance cardiaque par augmentation de la post-charge du ventricule gauche.

(2) Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose

Différents facteurs sont responsables de ces lésions chez l'insuffisant rénal chronique. Ces derniers sont regroupés dans le tableau 6 [13].

Tableau 6 : Les facteurs de risque cardiovasculaires communs et spécifiques à l'IRC [13].

Facteurs de risque cardiovasculaires classiques	Facteurs de risque cardiovasculaires additionnels
Age	Dysfonction endothéliale
Sexe masculin	LDLox/ Lp(a)/ Stress oxydant
Hyperlipidémie	Protéinurie
HTA	Anémie, activité physique diminuée
Obésité	Surcharge volémique, HVG
Diabète	Etat inflammatoire chronique
Tabac	Insulinorésistance
	Rigidité artérielle

La population IRC est une population à risque vasculaire, dès le stade de l'insuffisance rénale modérée [13]. Plus de 50% des décès sont dus à un accident vasculaire au sens large c'est-à-dire :

- cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

(3) Atteinte cardiaque

La principale atteinte cardiaque est une hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à l'HTA, à la surcharge hydrosodée et à l'anémie.

b. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

Le métabolisme phosphocalcique est altéré dès que le DFG est inférieur à 50 à 60ml/min/1.73m² selon les études [15]. L'activité endocrine du rein est proportionnelle à la masse néphronique. Ainsi proportionnellement à la réduction du DFG, on observe une diminution de l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale (CYP27B1). Cette enzyme permet normalement la conversion de la 25(OH) vitamine D₃ en 1-25(OH) vitamine D₃ ou calcitriol. Ceci se traduit par une diminution de l'absorption intestinale du calcium, ayant pour conséquences une hypocalcémie et une élévation de la parathormone (PTH) puisque le calcitriol inhibe la synthèse de la PTH. Plus tardivement, au cours de l'insuffisance rénale chronique, on observe une diminution de l'élimination des phosphates, ce qui a comme traduction biologique une hyperphosphorémie [15,16].

Le déficit de synthèse de calcitriol, la diminution de la calcémie et l'hyperphosphorémie concourent à l'augmentation de la parathormone (PTH) conduisant ainsi à l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC [16]. La PTH agit sur l'os en mobilisant le calcium et le phosphore pour maintenir le calcium à un taux plasmatique correct. Or l'excès de PTH, induit par l'IRC, conduit à une déminéralisation osseuse et expose le patient aux risques de fractures et aux calcifications extra-squelettiques, notamment cardiovasculaires [15].

Une des autres conséquences de ce dérèglement du métabolisme phosphocalcique est une ostéomalacie, c'est-à-dire une diminution de la formation osseuse, secondaire au déficit en vitamine D. Enfin secondairement à l'hyperparathyroïdie, on observe une ostéite fibreuse c'est-à-dire une destruction osseuse accélérée, dont la symptomatologie clinique est l'association de douleurs osseuses et de fractures pathologiques, consécutive à une résorption osseuse des extrémités et d'une déminéralisation [13].

c. Conséquences hématologiques :

Une des conséquences de l'insuffisance rénale chronique qui altère le plus la qualité de vie des patients est l'anémie. L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11,5g/dl chez la femme adulte, inférieur à 13,5g/dl chez l'homme adulte et inférieur à 12g/dl chez les adultes de plus de 70 ans [15].

Cette anémie peut être observée dès que le DFG est inférieur à 60ml/min/1.73m², elle est très fréquente puisque 3/4 des insuffisants rénaux ont une hémoglobine inférieure à 11g/dl [15]. Elle est généralement normochrome, normocytaire et arégénérative. Elle est parfois microcytaire (lors d'une carence martiale associée) ou macrocytaire (quand un traitement par Erythropoïétine recombinante est entrepris (EPOr) [16]. L'altération de la qualité de vie se traduit par une asthénie physique et intellectuelle, des troubles du sommeil et de la libido, et

une dépression [13]. L'anémie est un facteur de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique d'où l'enjeu majeur que représente le traitement de l'anémie par EPOr.

Quels sont les mécanismes de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique [17] ?

Premièrement, il y a un déficit en érythropoïétine (EPO), les taux sériques sont bas au cours de l'anémie de l'IRC. Or, au cours d'une anémie par carence martiale, les taux d'EPO sont 10 à 100 fois supérieurs à la normale en réponse à l'hypoxie provoquée par cette carence martiale. Cependant, ces taux bas d'EPO ne semblent pas dus à un déficit de production mais plutôt à une anomalie de réponse à l'anémie puisque des patients atteints d'IRC et soumis à un stress oxydatif brutal présentent une augmentation de production d'EPO prouvant ainsi que le rétrocontrôle hypoxie-EPO fonctionne correctement.

Deuxièmement, au cours de l'IRC, on observe un syndrome inflammatoire clairement associé à une baisse d'hémoglobine. Ainsi la présence de cytokines pro-inflammatoires conduit à une anémie par plusieurs mécanismes :

- inhibition de la production de cellules souches érythrocytaires ;
- inhibition de la production d'EPO ;
- lésions directes des hématies ;
- une diminution de la disponibilité du fer par séquestration.

Troisièmement, au cours de l'IRC, on observe une diminution de la durée de vie des hématies qui est attribuée à une fragilité particulière des hématies dont le mécanisme est méconnu.

Enfin, un hypersplénisme est fréquemment observé au cours de l'IRC, cette augmentation du volume de la rate entraîne une séquestration splénique des hématies et de l'hémolyse intra-splénique.

d. Les troubles de l'équilibre acide-base

La sécrétion des ions H⁺ diminue proportionnellement à la réduction néphronique. Comme le catabolisme génère en permanence des déchets acides, il existe une tendance croissante à l'acidose métabolique, compensée par une baisse progressive de la bicarbonatémie.

Les conséquences de l'acidose métabolique sont [13] :

- un catabolisme protéique musculaire excessif ;
- une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale ;
- une majoration du risque d'hyperkaliémie.

e. Conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles :

(1) Anomalies du métabolisme glucidique :

La principale anomalie rencontrée lors de l'IRC est une insulino-résistance qui est caractérisée par une moindre réponse biologique à un taux normal d'insuline. On peut évaluer la résistance à l'insuline de deux manières différentes :

La technique du clamp hyper-insulinémique euglycémique qui permet de déterminer la quantité de glucose métabolisée sous l'influence d'une hyper-insulinémie. Ainsi plus la quantité de glucose métabolisée est importante plus le sujet est sensible à l'insuline [18].

L'*homéostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) qui est une formule permettant d'évaluer l'insulino-résistance (glycémie en mmol/l x insulinémie à jeun en $\mu\text{mol/l}$)/22.5) [18].

L'insulino-résistance apparaît précocement au cours de l'IRC [18].

Au cours de l'IRC, la liaison de l'insuline à son récepteur en différents sites paraît normale (musculaires, hépatiques, adipocytaires). Il en va de même pour l'activation du domaine intracellulaire des récepteurs et pour la phosphorylation des résidus tyrosines des protéines intracellulaires permettant la translocation des transporteurs GLUT4. Ainsi, on suggère que le site de l'insulino-résistance se situe au-delà du récepteur à l'insuline et pourrait être en rapport avec des anomalies fonctionnelles spécifiques aux transporteurs du glucose et les signaux intracellulaires spécifiques de l'insuline [18].

Quel est le rôle de l'IRC dans cette insulino-résistance ?

L'acidose métabolique joue un rôle dans l'insulino-résistance puisque, dans une étude utilisant les clamps hyper- et euglycémiques, des patients soumis à une charge acide ont une sensibilité diminuée à l'insuline. Une corrélation négative entre la bicarbonatémie et la sensibilité à l'insuline est énoncée dans l'étude de Kobayashi [18]. Il existe une relation clairement établie entre les cytokines pro-inflammatoires produites au cours de l'inflammation chronique liée à l'IRC et l'insulino-résistance [18].

Conséquences de l'insulino-résistance :

L'insulino-résistance entraîne une altération précoce de la fonction endothéliale vasculaire par l'intermédiaire du stress oxydatif et de l'augmentation des acides gras non estérifiés qui agissent directement sur les cellules de cet endothélium. Cela constitue la première étape du développement de l'athérosclérose [18].

(2) Anomalies du métabolisme lipidique :

Les perturbations du métabolisme lipidique sont fréquentes au cours de l'IRC. On observe le plus souvent une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol, une élévation des VLDL et de la lipoprotéine a. Les LDL sont normales ou élevées. Le cholestérol total est, quant à lui, peu modifié au cours de l'IRC.

A quoi sont dues ces anomalies du métabolisme lipidique [16] ?

Tout d'abord, il existe une diminution du catabolisme des lipoprotéines du fait de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la triglycéride lipase hépatique (TGL). L'acidose métabolique et l'hyperinsulinisme diminuent l'activité de la LPL, et l'urémie diminue à la fois l'activité de la LPL et aussi celle de la TGL. De plus, il existe un défaut de conversion des VLDL en LDL du fait de leur teneur anormale en triglycérides et en apolipoprotéines conduisant à l'accumulation de lipoprotéines de densité intermédiaire particulièrement athérogènes (IDL).

Il semble donc y avoir une diminution de la répartition du cholestérol dans les HDL au profit des LDL, IDL et VLDL.

(3) Anomalies du métabolisme protéique et énergétique [16] :

Les anomalies du métabolisme protéique et énergétique survenant lors de l'IRC sont majoritairement dues à l'acidose métabolique inhérente à cette pathologie. Les effets de l'acidose sont :

- La stimulation de la dégradation protéique par activation de la voie protéolytique ubiquitine-protéasome ATP (adénosine triphosphate) dépendante surtout dans le muscle squelettique.
- L'activation de la cétodéshydrogénase des acides aminés à chaîne ramifiée (Valine, Leucine, Isoleucine) du muscle squelettique qui est une enzyme majorant l'oxydation et la transamination de ces derniers [19].

De plus, la dénutrition protéino-énergétique est assez courante lors de l'IRC en raison [19] :

- D'une baisse de l'appétit qui s'aggrave avec le stade de l'IRC et qui est due, notamment aux toxines urémiques, aux cytokines pro-inflammatoires, à l'acidose métabolique, au stress oxydant et à l'état inflammatoire présent au cours de la maladie, au diabète souvent associé et aux troubles digestifs.
- D'une diminution de la synthèse protéique [13] liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.
- D'une augmentation du catabolisme protéique, en majeure partie due à l'acidose.

f. Les troubles hydro-électrolytiques :

Les troubles du sodium, potassium et de l'eau sont, en général, tardifs. En effet l'adaptation néphronique c'est-à-dire l'augmentation du pouvoir fonctionnel des néphrons restants intacts permet un maintien prolongé de l'homéostasie [14].

(1) *Bilan de l'eau et du sel [14]*

Malgré le phénomène d'adaptation néphronique, il existe une rétention hydrosodée modérée dès les stades précoces de l'IRC restant ainsi jusqu'au stade pré-terminal. Cette rétention ne s'accompagne pas d'hypernatrémie puisque le sel est retenu indissociablement de l'eau cependant elle contribue à l'HTA. Du fait de la diminution néphronique il existe une diminution de la capacité rénale à compenser une surcharge ou une déplétion hydrosodée. Enfin il existe un défaut de concentration des urines qui se traduit par une polyurie responsable de mictions nocturnes.

(2) *Bilan du potassium*

La kaliémie reste dans les normes jusqu'au stade terminal du fait de l'augmentation de la sécrétion tubulaire. Dès que le DFG est inférieur à 20ml/min/1.73m², il existe un risque croissant d'hyperkaliémie favorisé [14] :

- par un accroissement brutal d'apport digestif en potassium ;
- par la prise de médicaments hyperkaliémisants comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II), les AINS, les diurétiques épargneurs de potassium (contre-indiqués) ;
- par l'acidose métabolique.

B. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [2].

a) Définition

L'IRCT définit l'état d'altération de la fonction rénale nécessitant le recours à un traitement de suppléance. On considère un patient en IRCT si son débit de filtration glomérulaire mesuré ou estimé est strictement inférieur à 15 ml/min/1,73m². C'est le stade 5 de la maladie rénale chronique, selon la classification de la *National Kidney Foundation* (reprise en France par la HAS). C'est à ce stade que les mesures préparatoires au traitement de suppléance doivent être entreprises. Enfin, lorsque le DFG est en deçà de 10ml/min/1,73m², le traitement de suppléance par dialyse ou par transplantation rénale doit être instauré. Ainsi, au cours de l'évolution de sa maladie rénale, pouvant s'étaler sur plusieurs décennies, un patient peut bénéficier de l'une ou l'autre des méthodes de traitement.

b) Epidémiologie

L'épidémiologie de l'IRCT est connue grâce à la mise en place depuis 2002 du programme REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie). Le rapport REIN 2010 se base sur 23 régions françaises et d'outre-mer, les autres régions sont soit non enregistrées soit elles bénéficient d'un recueil non exhaustif des données épidémiologiques. Ces 23 régions représentent 98% de la population française (Toutes nos données sont tirées du rapport REIN 2010) [2].

c) Prévalence :

En 2010, la prévalence brute estimée de l'insuffisance rénale terminale dans les 23 régions considérées est de 1060 par million d'habitants (1094 pmh en 2009). Cette prévalence est soumise à des variations interrégionales, comme par exemple dans le Nord-Pas de Calais où la prévalence standardisée est de 1206 pmh. Il existe une inégalité des sexes : la prévalence est 1.6 fois plus élevée chez l'homme. Le tableau 7 regroupe la prévalence des patients en fonction du traitement de suppléance choisi.

Tableau 7 : Nombre des patients et prévalence au 31/12/2010 en fonction du traitement de suppléance [2].

		Nombre de patients	Prévalence (pmh)
Dialyse	Hémodialyse	34850	547
	Dialyse Péritonéale	2579	40
Porteurs de greffon rénal		29841	469

d) Incidence :

En 2010, 9439 nouveaux patients ont commencé un premier traitement de suppléance en France. Le taux brut moyen d'incidence des patients, parmi les 23 régions, est de 149 pmh. Il existe cependant des variations importantes des taux bruts et standardisés entre les régions. Ainsi, le Nord-Pas-de-Calais a le second taux d'incidence standardisé le plus élevé, après la Réunion, avec une incidence de 196 pmh. L'âge moyen du début du traitement de suppléance est de 67,1 ans pour les hommes et de 67,0 ans pour les femmes avec une proportion globale plus importante d'hommes traités d'environ 63%.

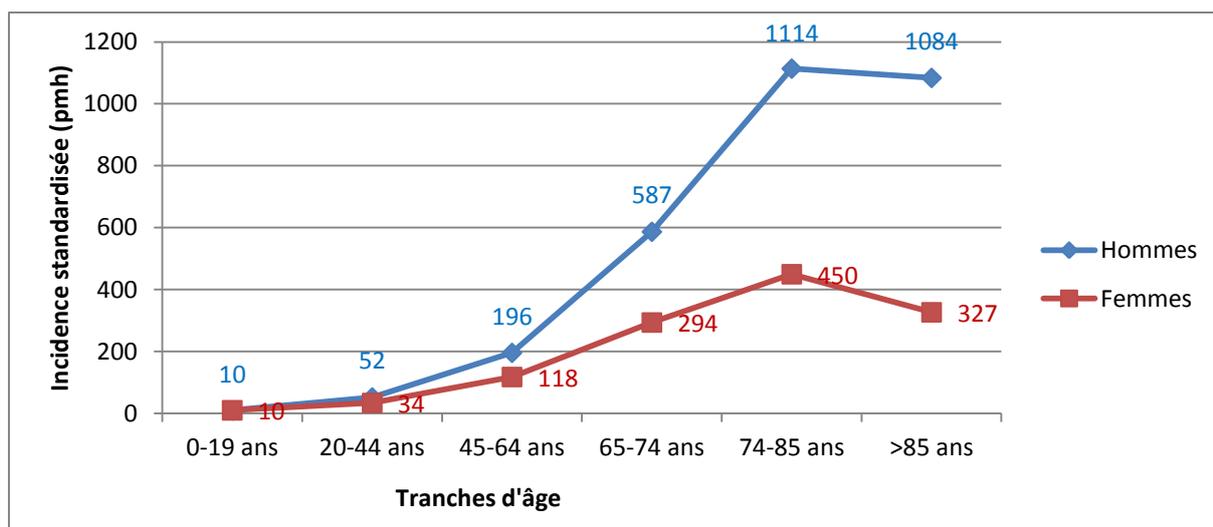


Figure 2: Incidence standardisée de l'insuffisance rénale terminale par âge et par sexe, pour l'ensemble des 23 régions en 2010 (par million d'habitants) [2].

La figure 2 nous permet d'observer un réel écart d'incidence de l'IRCT entre les hommes et les femmes qui s'accroît avec l'âge.

Il existe 3 modalités de traitement de suppléance dont la proportion est représentée dans le tableau ci-dessus :

Tableau 8 : Pourcentage des différents traitements de suppléance dans la population incidente de 2010 en France [2].

Modalités	Hémodialyse	Dialyse péritonéale	Greffe préemptive
Pourcentage (%)	86,4	10,3	3,3
Nombre de patients	8150	973	316 (61 donneurs vivants)

e) Maladies ayant conduit à l'IRCT :

Les maladies conduisant à l'IRC sont très variées. Le rythme de progression vers l'IRCT est dépendant de la néphropathie causale d'où l'intérêt de connaître les proportions des diverses causes d'IRC.

Tableau 9 : Néphropathies causales identifiées chez les patients atteints d'IRCT ayant commencé le traitement de suppléance en France en 2010[2].

Maladie rénale initiale	Pourcentage (%)		
	<i>total</i>	<i>homme</i>	<i>femme</i>
Glomérulonéphrite primitive	10,8	12,1	8,7
Pyélonéphrite	4,1	4,0	4,1
Polykystose rénale	6,1	5,5	7,2
Néphropathie diabétique	21,6	20,9	22,7
Hypertension	23,0	24,7	20,2
Vasculaire	1,2	1,2	1,1
Autre	16,2	15,0	18,1
Inconnu	17,1	16,6	18,0

f) Evolution :

On peut comparer l'évolution de la prévalence globale standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou par greffe rénale entre 2006 et 2010 dans la figure 3.

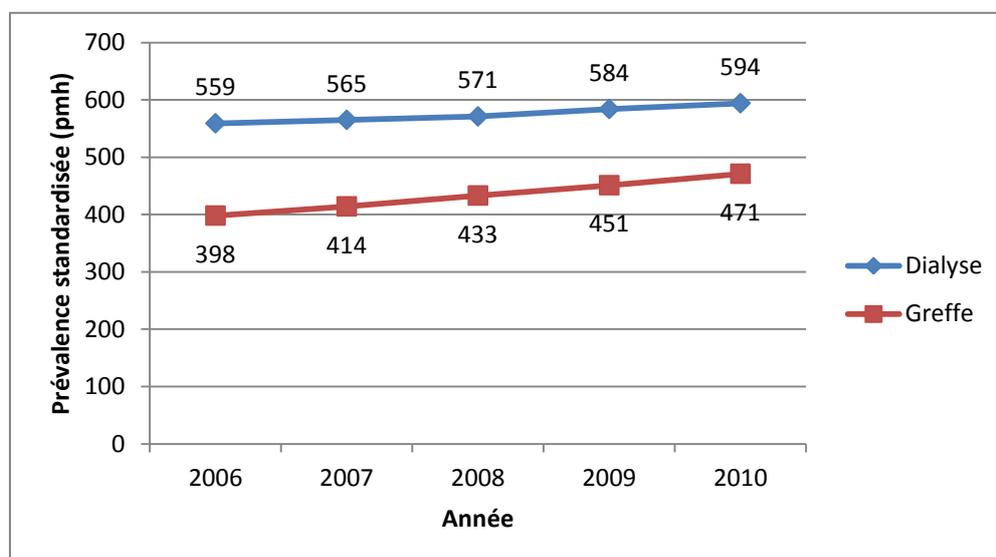


Figure 3: Évolution de la prévalence globale standardisée de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe entre 2006 et 2010 dans les 16 régions exhaustives contribuant au registre depuis au moins 5 ans (taux standardisés sur la population française) [2].

On note une diminution de l'écart de la prévalence entre la dialyse et la greffe, avec une augmentation de la part de la dialyse de +2% /an contre +4% /an pour la greffe.

La figure 4 nous permet de visualiser le nombre absolu de patients atteints d'IRCT en fonction de la tranche d'âge. On remarque un accroissement du nombre de patients atteints en fonction de l'âge, malgré une diminution après 85 ans [2].

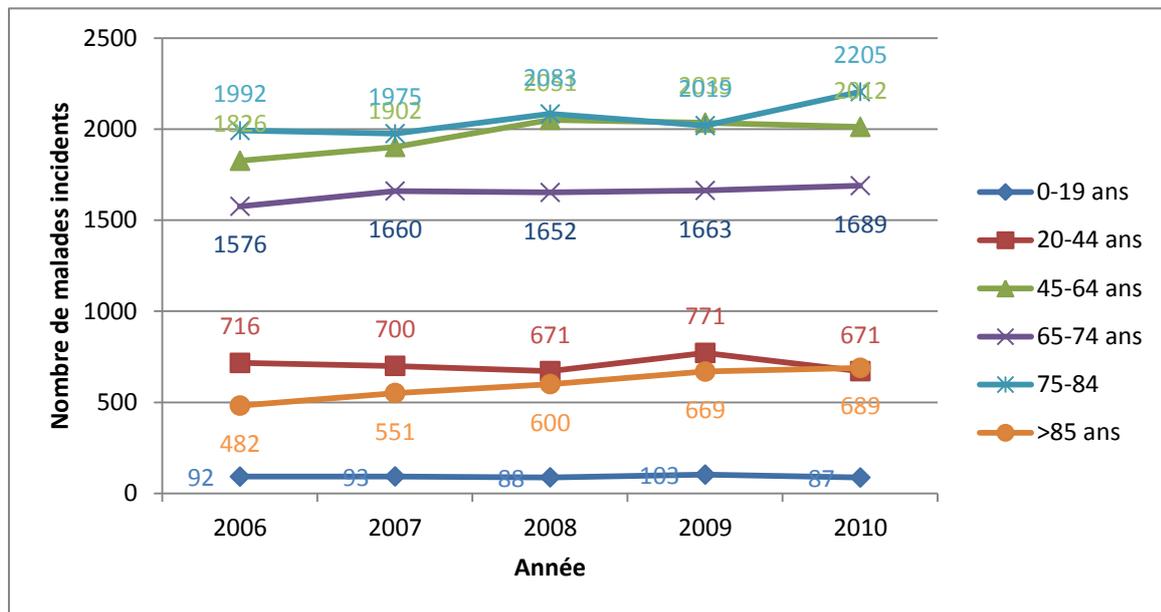


Figure 4 : Evolution du nombre absolu de malades incidents en insuffisance rénale terminale traitée par tranche d'âge dans les 16 régions ayant contribué au registre de 2006 à 2010[2].

Entre 2006 et 2009, la prévalence et l'incidence des patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale n'ont cessé d'augmenter (+ 4% par an) ce qui peut s'expliquer partiellement par le vieillissement de la population française et l'accroissement de la population française. Mais, pour la première fois en 2010 la tendance de l'incidence est à la baisse.

C. Les traitements de suppléance :

A partir d'un certain degré d'atteinte rénale, le traitement de suppléance devient inéluctable. Il convient alors d'informer le patient sur la suite de sa prise en charge médicale et ceci pour plusieurs raisons.

D'abord, parce qu'il existe plusieurs méthodes de suppléance regroupées dans le tableau 10, indiquant le nombre de patients suivant le traitement entre 2006 et 2010. La figure 5 montre cette évolution de manière visuelle au cours de cette même période.

Ensuite, d'un point de vue psychologique, parce que chacun des traitements de suppléance a des modalités bien particulières qui impactent toutes sur la qualité de vie du patient.

Enfin d'un point de vue pratique, puisque pour l'hémodialyse, il faut créer un abord vasculaire utilisable 6 à 8 semaines après l'intervention, alors qu'il ne faut que 2 semaines pour instaurer une dialyse péritonéale [12].

Tableau 10 : Evolution du nombre de patients entre 2005 et 2009 pour les différents traitements de l'IRCT dans les douze régions [12].

	2005	2006	2007	2008	2009
HD en centre	10373	10727	11020	11207	11379
HD UDM	943	1210	1461	1788	2354
HD autonome	4927	4934	4813	4813	4709
DP	1460	1464	1461	1410	1391
Greffon rénal	12715	13497	14440	15160	15838
Total	30418	31832	33195	34378	35671

HD : hémodialyse

HD UDM : hémodialyse en unités de dialyse médicalisées

DP : dialyse péritonéale

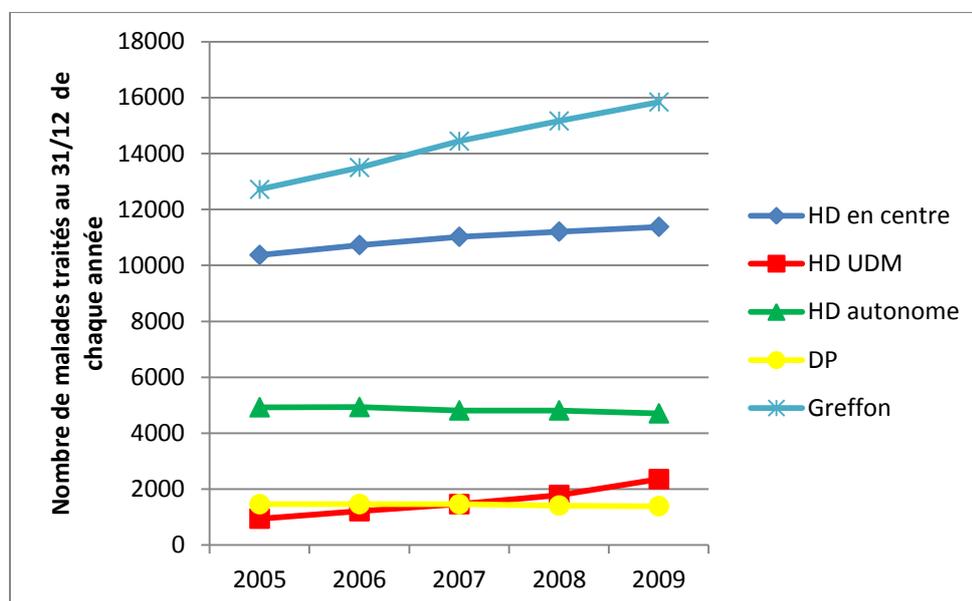


Figure 5 : Graphique représentant l'évolution du nombre de patients pour chacune des méthodes de suppléance de l'IRCT [2].

a) Quel est le moment propice pour informer le patient sur la méthode de suppléance ?

D'après l'HAS (anciennement ANAES), il faut informer le patient lors du stade 4 de l'insuffisance rénale chronique, c'est-à-dire lorsque le DFG est compris entre 15-29 ml/min/1.73m² [20]. A ce moment-là, il convient de réaliser plusieurs entretiens avec le néphrologue référent qui aborde les 3 techniques de suppléance et qui prescrit l'information pré-dialyse auprès d'infirmiers référents en dialyse [21].

Ces entretiens permettent d'expliquer les modalités de chacun des traitements de suppléance (hémodialyse, dialyse péritonéale et greffe rénale préemptive), de faire comprendre que ces traitements ne sont pas concurrentiels mais plutôt complémentaires et que le patient pourra avoir recours à plusieurs de ces traitements au cours de son parcours médical. Il est préférable d'envisager au moins 2 séances espacées de plusieurs semaines, la première séance permettant d'informer le patient et la seconde pour répondre aux questions du patient [22].

Il faut que le patient ait le temps d'intégrer les conséquences de chacune de ces méthodes sur son mode et sa qualité de vie, ce temps se chiffre en mois en général [23] d'où l'importance des entretiens précoces qui permettront une information intégrée des traitements de suppléances. Incitant le patient à une réelle implication dans le choix de son traitement gage d'une meilleure compliance et acceptation.

b) Description de chaque méthode de suppléance [12].

Nous allons maintenant décrire les différentes techniques de suppléance notamment l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

a. L'hémodialyse de suppléance

(1) Principe général

L'hémodialyse de suppléance est la technique la plus ancienne et la plus utilisée. Cette méthode repose sur un échange entre le sang du patient et une solution de dialyse de composition proche de celle du milieu extracellulaire normal, ceci au travers d'une membrane semi-perméable. L'échange qui a lieu permet l'extraction des déchets du métabolisme azoté dans le dialysat qui en est dépourvu. Parallèlement, grâce à l'ajustement de la concentration en électrolytes du plasma sur celle du bain de dialyse, il y a maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique. Enfin, il y a extraction d'eau à partir du plasma par une ultrafiltration maîtrisée.

(2) Voie d'accès

Pour ce faire, l'échange entre le sang et le dialysat nécessite un certain débit pour être efficace et réalisable en un temps donné. Ainsi l'hémodialyse nécessite un abord vasculaire préalablement créé. La technique la plus souvent utilisée est la fistule artérioveineuse (FAV) à l'avant-bras consistant en l'accolement d'une veine à une artère, s'ensuit la dilatation de la veine artérialisée qui demande plusieurs semaines voire plusieurs mois. La figure 6 est un schéma représentatif d'une FAV. Le débit de la fistule artérioveineuse peut atteindre 500 à 700 ml/min [12].

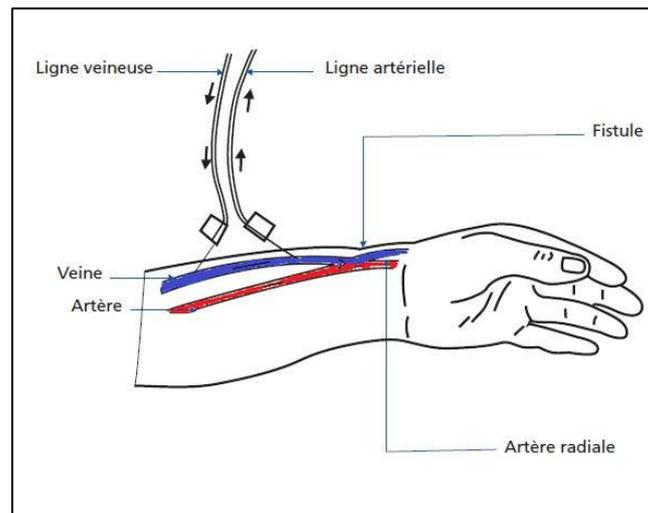


Figure 6: Schéma d'une fistule artérioveineuse [21].

(3) Déroulement

La durée totale hebdomadaire de l'hémodialyse périodique est de 12 heures réparties le plus souvent en 3 séances de 4 heures. Ceci explique que l'extraction de l'urée et des toxines urémiques ne peut être aussi complète que celle réalisée par les reins en 168 heures.

(4) Modalités

L'hémodialyse en centre s'effectue dans des unités d'hémodialyse rattachées à une structure hospitalière ce qui permet d'assumer l'ensemble des problèmes médicaux et chirurgicaux susceptibles de survenir chez un patient hémodialysé. On privilégie cette technique pour les patients dont l'état général ou les pathologies associées rendent nécessaire une surveillance étroite pendant la séance de dialyse [12].

L'hémodialyse à domicile permet à chacun des patients d'être individuellement soigné à son domicile, après une formation appropriée d'une durée habituelle de 6 à 8 semaines. Cela permet de donner une très grande autonomie au patient et préserve les possibilités de travail [12].

L'autodialyse ou *dialyse en centre allégé* est une technique de substitution à la technique précédente, lorsque les conditions de logement ou l'absence de famille ne permettent pas une dialyse à domicile. Cela consiste en l'utilisation d'un local commun par plusieurs malades qui effectuent eux-mêmes leur dialyse avec l'aide d'infirmières. Ils bénéficient d'un entretien technique du matériel [12].

b. Dialyse péritonéale :

(1) Principe général

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse endocorporelle qui utilise la membrane péritonéale, entourant l'intestin et tapissant la cavité abdominale, comme membrane permettant les échanges entre le sang et le liquide de dialyse. C'est une technique qui se prête particulièrement bien à la dialyse au domicile mais cependant beaucoup moins utilisée que l'hémodialyse. Mais, grâce aux progrès récents permettant une optimisation de son efficacité, son utilisation devrait gagner en fréquence.

(2) Voie d'accès

Cette technique implique la disposition d'un accès permanent à la membrane péritonéale au moyen d'un cathéter souple implanté de manière étanche et conçu de façon à être bien toléré au long cours. Il faut une période de 2 semaines de cicatrisation avant de pouvoir commencer la dialyse péritonéale après la pose du cathéter [12]. Le cathéter est implanté comme décrit dans la figure 7.

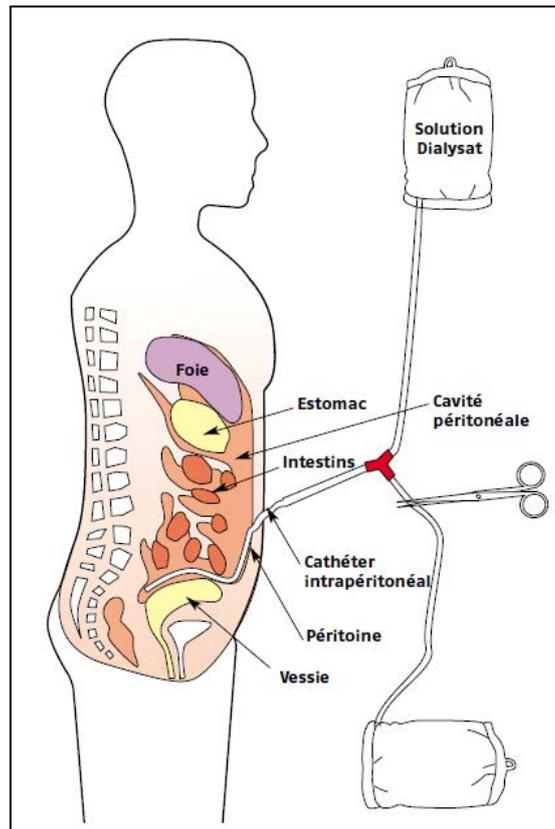


Figure 7: Schéma montrant le positionnement des poches de dialyse par rapport au cathéter [21].

(3) Modalités

➤ La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

C'est la technique de DP la plus ancienne et la plus utilisée dans le monde. Elle consiste en la prescription de 4 poches de 2 litres de dialysat qui seront mises en contact pendant 4 à 8 heures chacune au cours de la journée et 8 à 14 heures la nuit. C'est une technique qui a l'avantage d'être totalement manuelle, il suffit d'introduire le liquide de dialyse à l'intérieur de la cavité péritonéale, au moyen d'une poche placée en hauteur, grâce à la gravité. Ensuite, 4 à 8 heures plus tard, il suffit d'évacuer le liquide dans une poche placée au sol, toujours par gravité. Ces 2 opérations durent en moyenne chacune 15 minutes. Le patient répète cela quatre fois par jour [12].

➤ La dialyse péritonéale automatisée (DPA)

La DPA fait appel à l'utilisation de machine afin de réaliser mécaniquement les cycles de dialyse, ce qui permet au patient d'être totalement libre de ses mouvements au cours de la journée et d'éviter les manipulations pluriquotidiennes. Les dialyses sont effectuées de nuit à l'aide d'un cycleur [12].

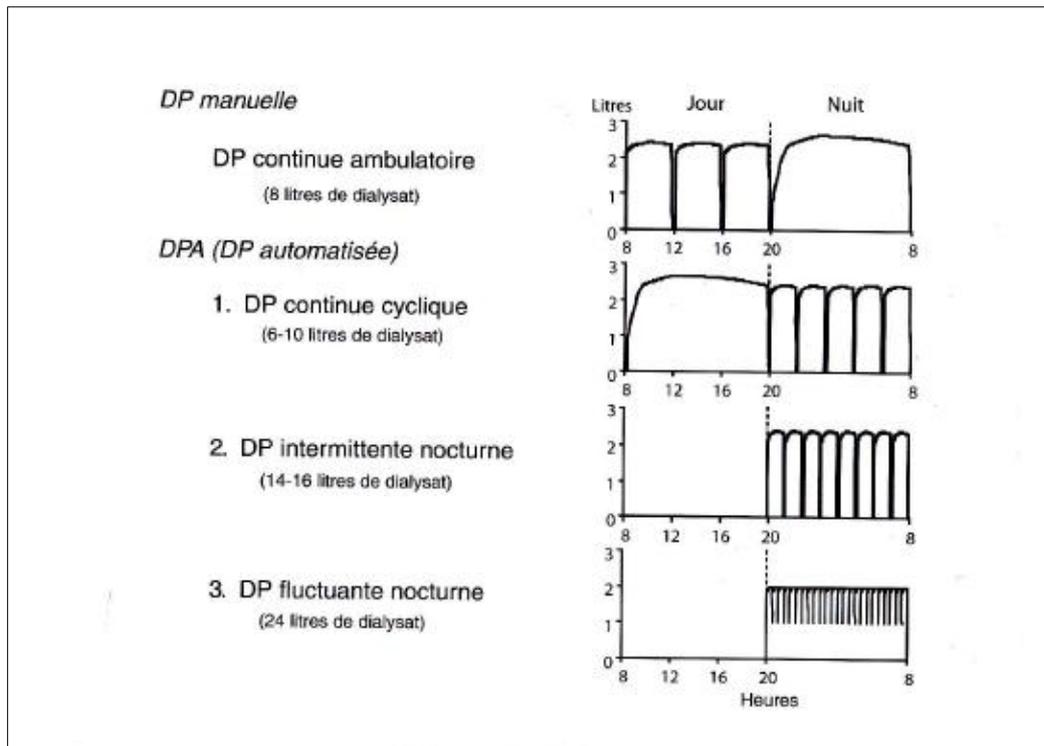
Il existe plusieurs variantes de DPA :

La *DP continue cyclique* qui revient à laisser une poche de 2 litres au cours de la journée (d'où le « continue »).

La *DP intermittente nocturne* qui consiste à laisser vide la cavité péritonéale au cours de la journée d'où le terme « intermittente »).

La *DP fluctuante nocturne* dont la réalisation nécessite des drainages et des infusions multiples se succédant rapidement au cours de la nuit avec une vidange incomplète.

Les différentes modalités de DP sont représentées dans la figure 8 :



c. Critères de choix d'une méthode de suppléance

Nous allons essentiellement déterminer les critères de choix entre l'hémodialyse et la dialyse péritonéale puisque la greffe préemptive reste marginale et fera l'objet de la seconde partie de cette thèse. Ces critères de choix sont tirés des recommandations de 2008 de la HAS concernant les indications et les non-indications de la dialyse péritonéale chez l'adulte [24].

(1) Fonction rénale résiduelle (FRR)

Le premier critère à prendre en compte est la fonction rénale résiduelle qui est définie par le DFG persistant chez un dialysé et qui est estimée par la moyenne des clairances de la créatinine et de l'urée rapportée à la surface corporelle [24]. On estime qu'il existe une FRR lorsque le DFG est supérieur à 2ml/min/1.73m². La préservation de la FRR est un objectif de traitement sans être le premier. La DP permet plus que l'HD de maintenir la FFR assurant la stabilité de l'équilibre hydrosodé et nutritionnel. Néanmoins l'absence de FRR n'est pas une contre-indication absolue à la DP [24].

(2) La corpulence du patient

La corpulence est toujours à prendre en compte lors du choix de la technique d'EER.

Il existe des contre-indications relatives à la DP [24, 25]:

- Surface corporelle >1,8 ou 2 m²
- Indice de masse corporelle (IMC) > 30kg/m²
- Poids > 90kg

La seule contre-indication absolue à la DP est un IMC > 45kg/m² [30,31].

(3) Les facteurs psychosociaux

Il existe un certain nombre de facteurs psychosociaux à prendre en compte dans le choix de la technique d'EER.

On considère comme contre-indications à la DP [30, 31] :

- l'habitat insalubre ;
- la non disponibilité d'un infirmier libéral si le patient n'est pas autonome ;
- le refus du patient à recourir à un infirmier libéral jugé indispensable par l'équipe soignante.

On considère comme contre-indications relative à la DP [24] :

- l'avis négatif de l'institution médicosociale de résidence ;
- l'hygiène insuffisante.

Ainsi la visite du domicile du patient par un membre de l'équipe soignante est fortement recommandée.

(4) La néphropathie causale

La DP est réalisable quelle que soit la néphropathie causale [24].

(5) Les comorbidités

Dans le rapport de la HAS, la pertinence de l'utilisation de la DP a été étudiée pour une quarantaine de comorbidités. Les seules contre-indications de la DP sont les cas d'éventrations non opérables et les délabrements irréparables de la paroi abdominale. Cependant il existe des indications préférentielles de la DP par rapport à l'HD [24].

- difficultés à créer un abord vasculaire pour hémodialyse ;
- cirrhose décompensée avec ascite ;
- néphropathies associées à des embolies de cholestérol.

Il ne faut pas oublier deux autres critères importants dans le choix de la méthode dialyse. L'un étant la volonté du patient de choisir telle ou telle méthode et l'autre étant la capacité intellectuelle, physique et technique pour réaliser la dialyse.

Les conditions requises selon la modalité de dialyse sont décrites dans le tableau 11.

Tableau 11 : Les conditions requises pour chacune des modalités de dialyse [12].

Modalités de dialyse	Conditions requises
HD en centre	Présence permanente d'un médecin pendant les séances d'HD. Possibilités d'hospitalisation à temps complet et de réanimation au sein d'un même établissement.
HD en unité de dialyse médicalisée	Présence médicale non continue au cours des séances d'HD. Possibilité de repli en centre. Consultation néphrologique au moins mensuelle.
HD en unité d'autodialyse	Autodialyse simple : patients assurant seuls les gestes nécessaires à leur traitement. Autodialyse assistée : assistance infirmière pour les gestes difficiles (ponctions de l'accès vasculaire).
HD à domicile	Patients assurant les gestes nécessaires à leur traitement, avec aide infirmière si besoin, sous la responsabilité d'une équipe néphrologique.
DP à domicile	Technique pratiquée par le patient, avec l'aide d'une tierce personne si besoin, sous la responsabilité d'une équipe néphrologique.

Après avoir vu les différentes possibilités d'épuration extra-rénale dans le traitement de suppléance de l'IRCT, nous allons développer plus largement la transplantation rénale dans une seconde partie. La greffe rénale reste le traitement de choix de l'IRCT en raison du bénéfice sur la qualité de vie du patient mais nous verrons que cette solution n'est pas dénuée de contrainte. En effet, la demande de greffon est supérieure à l'offre donc on ne peut pas proposer cette solution pour tous les patients. Ensuite, l'inscription sur liste d'attente est une longue suite de démarches administratives et médicales. A cela, se rajoute le stress engendré par la durée que passe le patient en liste d'attente de greffe.

II. La greffe rénale

L'activité de greffe rénale en France n'a cessé d'augmenter depuis ses débuts en 1952. L'amélioration des résultats de la greffe en ont fait le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. De plus, le nombre croissant d'indications médicales à la greffe associé à un vieillissement global de la population ont conduit à une pénurie d'organes.

Comme le montre la figure 9 ci-dessous, entre 2006 et 2010 le nombre de greffes rénales stagne alors que les patients inscrits sur la liste d'attente de greffe et ceux restants en attente ne cessent d'augmenter [1].

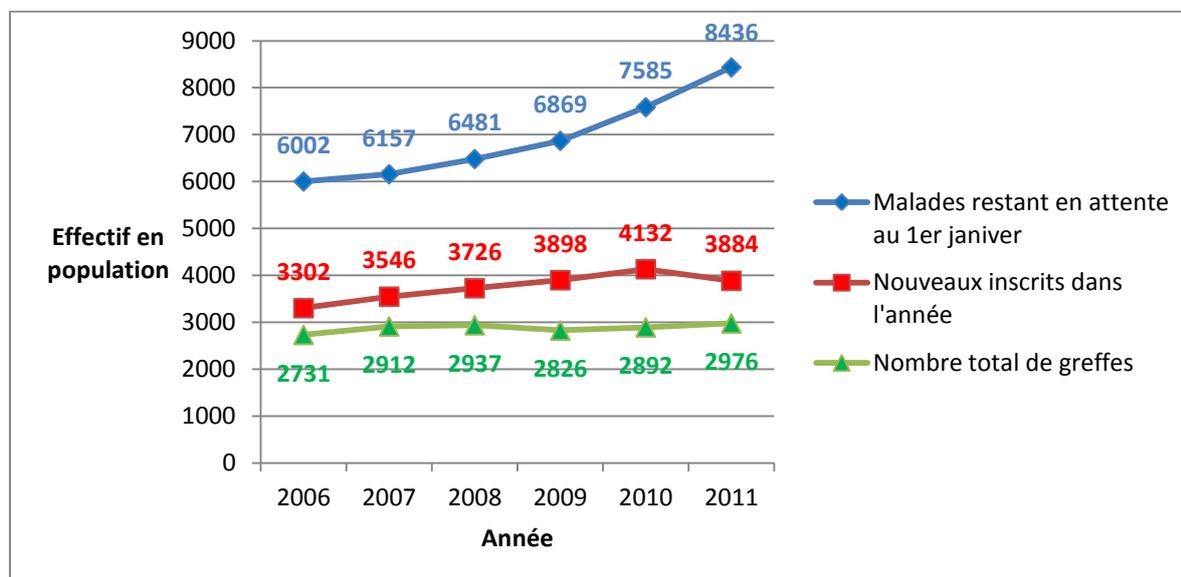


Figure 9: Suivi du nombre total de greffes effectuées par rapport aux nouveaux inscrits dans l'année et le nombre de malades restant en attente au 1^{er} janvier [1].

Une des conséquences de la pénurie de reins est l'augmentation de la durée entre la mise sur la liste d'attente et le moment de la greffe. La médiane d'attente en mois est la durée au bout

de laquelle 50% des personnes en attente de greffe, qui se sont inscrites dans une période déterminée, ont été greffées.

Cette période n'a cessé de croître depuis 1996. En effet, entre 1996 et 1999 alors qu'il fallait 14,5 mois pour que la moitié des patients inscrits soit greffée, il faut 22,3 mois pour les patients inscrits dans la période 2008-2011. Les données de la figure 10 sont tirées de l'Agence de Biomédecine [1].

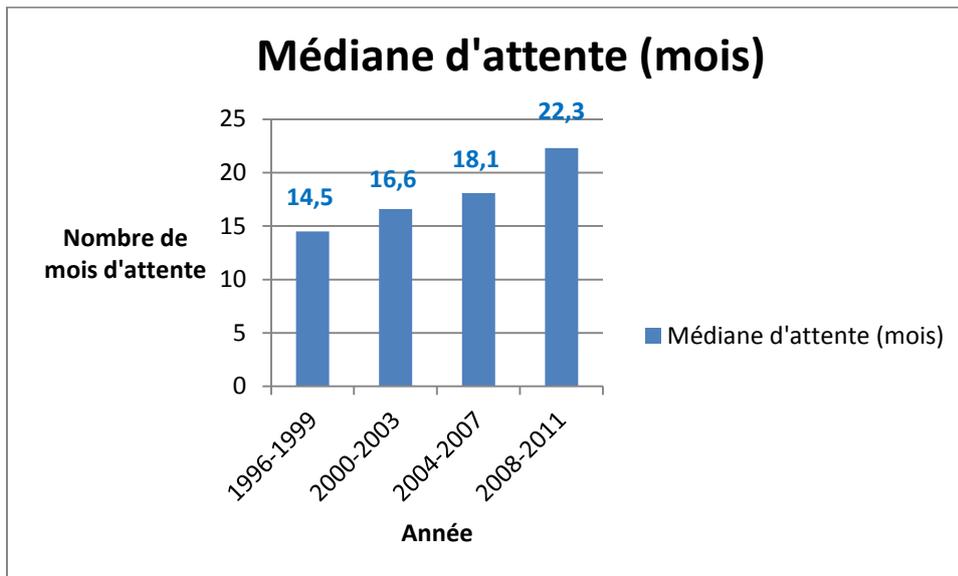


Figure 10: Evolution de la médiane d'attente sur liste d'attente en mois selon la période [1].

Dès lors, se pose la question de l'équité d'accès à la greffe rénale en France, notamment en fonction de l'âge, de la région, de la compatibilité HLA. La nécessité d'encadrer de manière juste et éthique le don d'organes a conduit à la création de différentes agences gouvernementales.

A. Organisation de la greffe rénale en France

En France, depuis 2004, c'est l'Agence de Biomédecine qui a pour mission l'organisation de la greffe d'organes.

a) L'Agence de Biomédecine

Cette agence remplace l'Etablissement Français des Greffes (EFG), créé en 1994, dont elle récupère les missions et étend son domaine d'activité à la procréation, à l'embryologie et à la génétique humaine, dans le cadre de la loi de bioéthique de 2004. [26].

Elle a de nombreuses missions [1] :

- La gestion de la liste nationale de personnes en attente de greffe et du registre national de refus au prélèvement d'organes.
- L'élaboration des règles de répartition des organes.
- Assurer la régulation des prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons.
- Organiser le travail des comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant et suivre l'état de santé des donneurs vivants d'organes.
- Développer l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, et de promouvoir le don de ces éléments.
- Assurer l'évaluation des activités de prélèvements et de greffes d'organes.

La gestion du registre des paires associant les donneurs vivants et receveurs potentiels ayant consenti à un don croisé d'organes depuis le décret du 7 septembre 2012. [27].

b) Organisation territoriale de l'Agence de Biomédecine

Le territoire national français est découpé en sept zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR) qui sont calquées sur les schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS).

Les sept ZIPR sont regroupées autour de quatre services de régulation et d'appui (SRA) :

1. Nord-Est
2. Sud-Est/La Réunion
3. Grand Ouest, Ile de France, Centre
4. Antilles, Guyane

Ces SRA assurent la coordination et la régulation des prélèvements en parallèle avec le soutien en termes de décision auprès des équipes de prélèvement 24h/24 ainsi que la promotion du don, la formation et l'information des professionnels [28].

Il existe une plateforme nationale basée au siège à Saint Denis, mise en place en janvier 2010 afin d'optimiser la répartition des organes entre les SRA.

La gestion des quatre services de régulation et d'appui ainsi que du pôle national de répartition des greffons est assurée par la direction opérationnelle du prélèvement et de greffe-organe-tissus qui a pour rôle de réguler les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons.

c) Les équipes de greffe rénale.

En France, on compte 44 centres de greffe rénale (France métropolitaine et Outre-mer). Ainsi la France a l'une des plus importantes densités d'équipes de greffes quand on sait qu'il n'y a

que 67 centres de greffe dans les 7 pays membres d'Eurotransplant qui comptent 125 millions d'habitants [28].

Les principaux rôles des équipes de greffes sont :

- D'entreprendre l'inscription des candidats à la greffe rénale, sur la liste nationale de répartition des greffons gérée par l'Agence de Biomédecine et de maintenir à jour les informations médicales des patients inscrits de manière régulière.
- Lorsqu'une proposition de greffon lui est transmise par la plateforme nationale de répartition des greffons, l'équipe doit l'accepter ou la refuser pour l'ensemble des receveurs éligibles. C'est l'équipe qui prend la décision finale de l'acceptation du greffon.
- Mettre à jour régulièrement les données de transplantation du fichier Cristal notamment l'évolution des receveurs, les échecs et les décès suite à une greffe rénale.

d) Cristal [29].

L'Agence de Biomédecine a mis au point une application internet accessible à tous les professionnels de santé impliqués dans la greffe rénale. Chaque professionnel possède un identifiant et un mot de passe individuel sécurisant l'accès à cette base de données. Il y a trois volets à Cristal : un volet receveur, un volet donneur décédé et un volet donneur vivant. Ces trois volets sont interconnectés grâce à la base de données de manière totalement anonyme.

Ainsi, lorsqu'un donneur potentiel vient à décéder, il est enregistré dans la base de données par la coordination hospitalière, puis les examens nécessaires à la qualification du donneur sont ajoutés : constat de mort, groupe sanguin et système HLA, absence de contre-indication ou d'opposition au don et tout autre élément de sécurité sanitaire. Une fois que toutes ces informations sont rentrées, elles sont directement accessibles à tous les professionnels de santé impliqués dans la greffe rénale.

Le dossier receveur permet, quant à lui, d'inscrire un patient sur la liste nationale d'attente de greffe, de notifier le suivi médical avant la greffe de celui-ci, d'inscrire la déclaration de greffe si elle a lieu et à posteriori d'assurer le suivi médical du porteur du greffon fonctionnel.

B. Les règles d'attribution des organes en France :

Nous allons essayer de décrire de manière synthétique les principales règles régissant l'attribution d'un rein. Le critère majeur est celui du donneur : s'il est âgé de moins de 18 ans ou plus de 18 ans, les règles de répartition ne sont pas les mêmes [30].

a) Cas d'un donneur pédiatrique de moins de 18 ans :

Les deux greffons sont prioritairement attribués à des receveurs pédiatriques. Peu importe les priorités adultes, et c'est seulement si aucun receveur pédiatrique n'est trouvé que l'on propose à des receveurs adultes.

➤ Priorités à l'échelon national

1. SU : super-urgences pédiatriques (enfant dont la vie est menacée à très court terme, évaluation après avis d'experts).
2. Les hyperimmunisés pédiatriques avec un taux de greffon incompatible historisé (TGI) $\geq 85\%$ ou TGI du jour $\geq 70\%$. Avec trois catégories différentes de priorités :
 - a) Aucune incompatibilité entre les antigènes HLA du donneur et du receveur.
 - b) S'il existe des incompatibilités (une incompatibilité HLA DR ou 2 incompatibilités HLA BDR) mais le patient est éligible au programme « antigènes permis » et les règles d'appariement sont respectées.
 - c) S'il existe une incompatibilité du soi avec le donneur.
3. Les immunisés pédiatriques avec une spécificité anti-HLA mais un TGI historisé $< 85\%$.
 - a) Aucune incompatibilité HLA avec le donneur.
 - b) Si les conditions de compatibilité sont évaluées comme recevables après avis d'experts.

➤ Priorité à l'échelon interrégional

4. Immunisés pédiatriques prioritaires à l'échelon interrégional avec présence d'une spécificité anti-HLA.

➤ Attribution pédiatrique hors catégories prioritaires

5. Attribution locale pédiatrique : le premier greffon est attribué à l'échelon local.
6. Attribution nationale pédiatrique : en l'absence d'enfants inscrits en priorité nationale ou régionale, le second greffon est proposé à l'échelon national selon un score pédiatrique national.
7. En l'absence de donneur pédiatrique ou de groupe compatible en France, il y aura proposition du greffon selon la séquence « donneur de plus de 18 ans ».

b) Cas d'un donneur de plus de 18 ans :

L'un des deux reins est toujours attribué comme greffon local de l'équipe de prélèvement. Il n'est pas proposé aux catégories prioritaires régionales ou nationales contrairement au second greffon. Lorsqu'un patient faisant parti de l'échelon local bénéficie d'une priorité nationale ou régionale, on lui attribue le premier rein considéré comme le greffon local.

➤ Priorités à l'échelon national

1. SU : super-urgences (après avis d'experts).
2. Priorité nationale hyperimmunisée avec TGI historisé $\geq 85\%$ ou TGI du jour $\geq 70\%$.
Avec trois catégories différentes :
 - a) Aucune incompatibilité entre les antigènes HLA du donneur et du receveur.
 - b) S'il existe des incompatibilités (une incompatibilité HLA DR ou 2 incompatibilités HLA BDR) mais si le patient est éligible au programme « antigènes permis » et les règles d'appariement à l'âge sont respectées (la différence d'âge pour un receveur de plus de 50 ans et celui donneur ne peut excéder 15 ans).
 - c) S'il existe une incompatibilité du soi avec le donneur.
3. Priorité Nationale Immunisés avec une spécificité anti-HLA.
 - a) Aucune incompatibilité HLA avec le donneur.
 - b) Si les conditions de compatibilité sont évaluées comme recevables après avis d'experts.

➤ Priorité à l'échelon interrégional

4. Immunisés prioritaires à l'échelon interrégional avec présence d'une spécificité anti-HLA.
5. Receveurs pédiatriques pour les donneurs âgés de 18 à 30 ans (proposition en fonction du score pédiatrique national tout en ayant moins de 4 incompatibilités HLA A B DR).

➤ Attribution hors catégories prioritaires

6. Attribution interrégionale : Si aucune priorité nationale ou interrégionale n'est détectée, le second greffon est attribué selon les règles du score interrégional au sein de la ZIPR.
7. Attribution nationale : si aucun receveur à l'échelon interrégional, le greffon est attribué à l'échelon national selon le score national.

C. Distinction entre greffe rénale avant dialyse et greffe préemptive

Si la greffe rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, il convient tout d'abord de faire la distinction entre la greffe préemptive et la greffe rénale après dialyse.

a) La greffe rénale après dialyse

La greffe rénale après dialyse fait partie du parcours classique du patient atteint de maladie rénale chronique. Au cours de sa maladie, le patient va d'abord avoir recours à un traitement de suppléance soit par hémodialyse, soit par dialyse péritonéale pendant une ou plusieurs

années et ceci en parallèle d'une mise sur liste d'attente des receveurs de greffes rénales dans la base de données Cristal. Et enfin la greffe rénale a lieu après une durée d'attente plus ou moins longue.

b) La mise sur liste d'attente en France :

On a vu dans la première partie que le moment idéal pour informer le patient sur les traitements de suppléances était le stade 4 de l'IRC (DFG compris entre 15-29ml/min/1.73m²) et que la greffe rénale était le traitement de choix. Il convient de préciser que tous les patients atteints de maladies rénales ne sont pas éligibles à la greffe rénale après dialyse ou préemptive.

Nous allons détailler les modalités de la mise sur liste d'attente d'un patient en IRC.

a. Les informations de base à recueillir :

- Il faut faire un examen clinique complet comprenant : la taille, le poids, l'IMC, la pression artérielle.
- Il faut obtenir les antécédents familiaux et personnels, les antécédents d'allergies quelconques.
- Vérifier si le carnet de vaccinations est à jour ainsi que la liste des voyages effectués par le patient.
- Certaines maladies conduisant à l'IRCT peuvent récidiver malgré une greffe rénale. Cette probabilité contre-indique dans certains cas l'option que représente la greffe rénale ou nécessite de prendre des mesures de prévention pour éviter la récurrence. Par exemple, en cas de maladies systémiques une immunosuppression particulière peut être envisagée, ou lors de maladies métaboliques telles que l'oxalose ou le diabète, des bi-greffes foie-rein et pancréas-rein respectivement peuvent être envisagées. L'ensemble des pathologies risquant de récidiver sont dans le tableau 12 [28].

Tableau 12: Les principales maladies risquant de récidiver après une greffe rénale [28].

Glomérulonéphrites primitives	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome néphrotique cortico-résistants - Hyalinose segmentaire et focale - Différentes glomérulonéphrites (extramembraneuse, membrano-proliférative, à IgA, à anticorps anti-membrane basale).
Maladies de système	<ul style="list-style-type: none"> - LEAD purpura rhumatoïde - Glomérulopathie immunotactéoïde - Amylose - SHU (syndrome hémolytique et urémique) - Vascularites avec anticorps anti cytoplasme de polynucléaires, - Cryoglobulinémie mixte.
Maladies métaboliques	Diabète, oxalose.

b. Examens de biologie générale et métabolique :

Une batterie de tests est demandée pour établir un bilan général :

- Ionogramme, calcémie, phosphorémie, protidémie, uricémie, hémogramme, électrophorèse des protéines, dosage des immunoglobulines.
- On effectue un bilan hépatique : TGO, TGP, Phosphatases alcalines, γ GT, bilirubine, fer, ferritine, vit D (25 OH et -25 OH).
- On vérifie les facteurs de risques cardiovasculaires : Cholestérol Total, HDL, LDL, Triglycérides.
- Examen cytobactériologique des urines si diurèse conservée, recherche de sang dans les selles \pm coloscopie selon résultats.

c. Examens de sécurité sanitaire :

Il existe un certain nombre de sérologies obligatoires :

- VIH avec antigène P24 ;
- HTLV-1 et 2 ;
- Antigène HBS et anticorps anti-HBS ;
- Anticorps anti-HBC et hépatite C ;
- Cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, syphilis, toxoplasmose.

D'autres sérologies sont recommandées notamment celles du Varicelle-zona virus, de l'herpès, hépatite A.

En fonction des voyages on effectue les sérologies pour les virus et parasites des pays concernés.

d. Examens immunologiques :

Lorsqu'un donneur potentiel se présente, il faut pouvoir comparer très rapidement les différents receveurs potentiels. Il faut donc réaliser plusieurs examens immunologiques et des prélèvements immunologiques sont conservés pour réaliser des cross match en cas de greffe potentielle.

- Groupage ABO Rhésus ;
- Groupage HLA (loci A, B, DR, DQ) ;
- Recherche et identification d'anticorps anti-HLA ;
- Cross match donneur si greffe avec donneur vivant ;
- Recherche d'agglutinines irrégulières ;
- Pour les femmes ayant eu des grossesses, il faut faire un groupage du père biologique.

e. Examens d'imagerie standard :

- Radiographie pulmonaire de face et des sinus ;
- Radiographie panoramique dentaire (orthopantomogramme) ;
- Echographie abdominale et doppler de l'axe aorto-iliaque et des membres inférieurs ;
- Electrocardiogramme ;
- Cystographie rétrograde et mictionnelle ;
- Tomodensitométrie sans injection pour faire la cartographie des calcifications vasculaires ou une radiographie de l'abdomen sans préparation.

f. Consultations spécialisées indispensables :

La consultation d'anesthésie est indispensable avant tout acte chirurgical. Elle permet d'évaluer les risques liés au patient, selon ses antécédents d'allergie, et les potentielles difficultés d'intubation ou de coagulation.

Les consultations de chirurgie urologique et néphrologie vont permettre d'évaluer l'état de la paroi abdominale, de la vessie et l'état des vaisseaux iliaques. Elles guident les praticiens pour choisir le côté d'implantation du greffon et vont aider à déterminer le choix de la méthode de transplantation.

g. Risque de cancer :

Enfin, le cas échéant, il convient d'évaluer le risque carcinologique.

Il existe un certain délai d'attente entre le traitement d'un cancer, quel qu'il soit, et la greffe. Ces délais sont indiqués dans le tableau 13.

Tableau 13: Délais d'attente entre les traitements de différents cancers et la greffe rénale [12].

Délais	< 2ans	Entre 2 et 5 ans	>5ans
Type de cancer	Cancer du rein in situ Cancer du col in situ Cancer basocellulaire Cancer de vessie de bas grade Petites tumeurs malignes locales et uniques.	Tous les autres cancers.	Mélanome malin Cancer du sein Cancer du côlon et rectum Cancer du col utérin.

h. Examens particuliers selon la clinique :

- Exploration fonctionnelle respiratoire si antécédents broncho-pulmonaires ;
- Echographie cardiaque si hypertension artérielle ;
- Scintigraphie myocardique avec une épreuve d'effort ou une échographie de stress si l'on suspecte un risque coronarien ;
- Coronarographie si antécédents coronariens ou si dépistage positif.

i. Information du receveur :

La dernière phase de la consultation pré-greffe est l'information claire et juste du patient sur les résultats des greffes et les risques encourus lors de l'opération ainsi que les complications potentielles pouvant survenir en post-greffe. Il doit être informé de la nécessité du traitement immunosuppresseur et de l'importance d'une bonne observance et ce, tout au long de sa vie. Cette information est accompagnée d'un document écrit remis au patient.

Enfin, il convient de laisser du temps au patient pour assimiler toutes les informations délivrées, avant de prendre la décision finale de mise sur liste d'attente.

c) La greffe préemptive

La greffe préemptive, quant à elle, est la greffe d'un rein avant tout autre méthode de suppléance par dialyse, qu'elle soit péritonéale ou par hémodialyse. La greffe préemptive reste minoritaire en France. En effet, d'après les données du REIN 2010 [2] seulement 443 patients parmi les 13707 au stade de l'IRCT ont reçu un greffe rénale préemptive pendant la période 2009/2010. Ce qui représente seulement 3.2% des patients. Pourtant ses avantages sont nombreux puisqu'elle permet d'éviter la dialyse et ainsi l'ensemble de ses complications potentielles, notamment les infections du site d'hémodialyse. Elle permet aussi une meilleure survie des patients transplantés et facilite la réinsertion socioprofessionnelle. On peut rajouter aussi que la greffe préemptive permet d'augmenter l'accès à la dialyse pour les patients ne pouvant être transplantés. Deux études ont permis de mettre en évidence une meilleure survie des patients qui ont reçu une greffe préemptive par rapport à des patients dialysés.

Dans la première étude [28] Cosio et al démontre qu'au cours d'un suivi de 7 ans, la mortalité chez les patients jamais dialysés est de 7% contre 23 et 44 % pour les patients qui ont été dialysés moins et plus de 3 ans respectivement.

La seconde étude, [28] réalisée par Meier-Kriesche et al, démontre une majoration du risque de mortalité, malgré des durées de dialyse plus courtes. Ainsi il y a une surmortalité de 21% chez les patients dialysés moins de 12 mois versus les patients ayant reçu une greffe préemptive.

Bien sûr, la condition sine qua non pour la réalisation d'une telle greffe est la prise en charge précoce de l'insuffisance rénale chronique bien avant le stade de l'insuffisance rénale préterminale et donc le diagnostic des différentes maladies pouvant y conduire.

Il convient de distinguer deux modalités de la greffe rénale : la greffe rénale à partir de donneur vivant et à partir de donneur décédé.

D. Le greffe à partir d'un donneur vivant

En France, l'activité de greffe à partir de donneur vivant reste faible, notamment par rapport à ses voisins qu'ils soient européens, américains ou japonais. En effet, seulement 9,8% des greffes réalisées en France en 2010 le sont à partir de donneur vivant soit 283 greffes sur les 2892. Les chiffres représentant la part de la greffe à partir de donneur vivant par rapport au nombre total de greffe sont dans la figure 11.

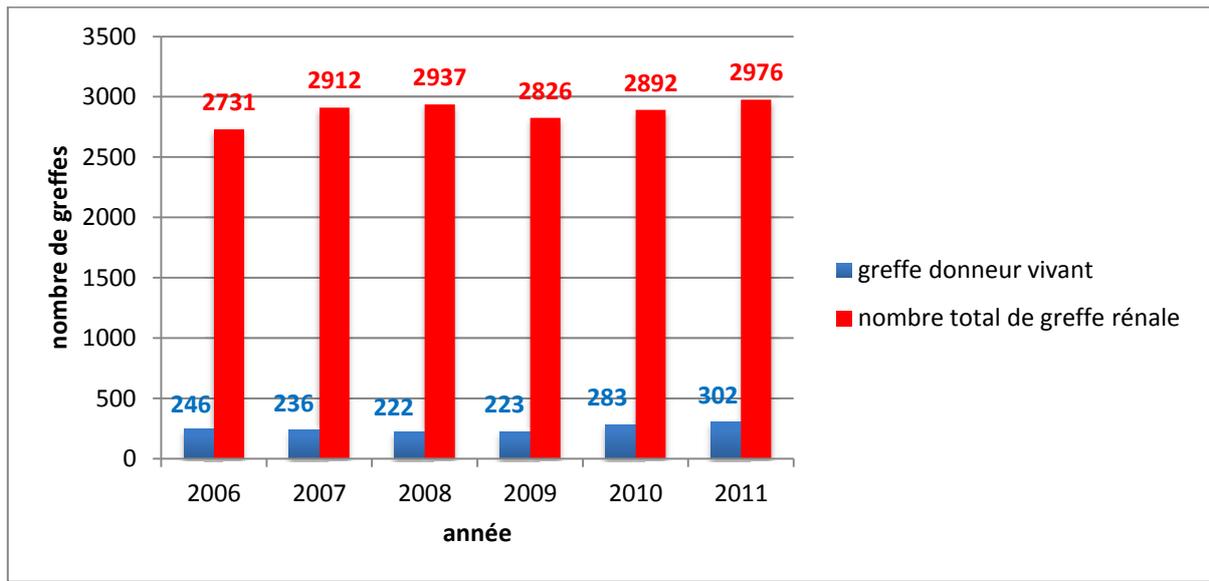


Figure 11: Part de la greffe à partir de donneur vivant par rapport au nombre total de greffes rénales réalisées en France [1].

La greffe rénale à partir de donneur vivant est possible depuis la loi de Cavaillet en 1976. Aujourd'hui, la principale loi régissant les modalités de ces greffes est la loi 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique; plusieurs décrets sont venus compléter la portée de cette loi. La procédure de greffe rénale à partir d'un donneur vivant est très stricte. Au premier abord, cela peut sembler freiner la promotion de ce don de soi mais il est nécessaire d'encadrer la procédure pour éviter tout détournement et le trafic d'organes.

La greffe rénale à partir de donneur vivant, qu'il soit apparenté ou non, offre de meilleurs résultats à court et à long termes, en comparaison aux greffes à partir de donneur décédé. En effet une étude américaine basée sur la période 1988-1996, qui a recensé pas moins de 93 934 transplantations, montre que la demi-vie d'un greffon de donneur vivant était de 21.6 ans contre 13.8 ans pour les greffons prélevés sur donneur décédé [28].

La procédure de greffe n'est pas sans risque pour le donneur mais la principale inquiétude des professionnels tient dans la survie et la qualité de vie des donneurs au long cours. Dès lors, on comprend aisément le principal frein éthique des médecins à proposer à leurs patients une greffe à partir d'un donneur vivant puisque cela va à l'encontre du « Primum non nocere ».

Cependant, une étude publiée en 2009 par un groupe de chercheurs de l'Université du Minnesota est rassurante à ce sujet. L'étude suit une cohorte de 3698 donneurs de rein dont les prélèvements ont été effectués entre 1963 à 2007 avec une moyenne de recul par rapport au don de 12 ans (40 ans pour certains patients) et montre que la survie ainsi que le risque d'insuffisance rénale ne diffèrent pas de la population générale [28].

a) Point de vue juridique

La loi de 2004 a élargi le cercle des donneurs potentiels qui sont désormais [1]:

- Les parents du patient en attente de greffe ;
- Son conjoint ;
- Ses frères et sœurs ;
- Ses fils et filles ;
- Ses grands-parents, oncles et tantes ;
- Cousins germains ou cousines germaines ;
- Le conjoint d'un de ses parents ainsi que toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec lui.

Le don doit être de finalité thérapeutique, gratuit et dirigé vers une personne identifiée. Il est réalisé après une information loyale et exhaustive du donneur ; cette information est délivrée par des comités de donneurs vivants qui peuvent s'opposer au don. Ensuite, le donneur doit donner son consentement explicite devant un juge de tribunal de grande instance.

b) Point de vue médical

Il existe toute une liste de conditions et de tests à réaliser avant que le don ne soit envisageable [31].

a. Les contre-indications relatives liées au receveur :

- S'il est atteint d'un syndrome hémolytique et urémique atypique ;
- En cas de récurrence de la maladie initiale responsable dans les premiers mois du rejet du greffon (re-transplantation).

b. Les contre-indications liées au receveur :

- S'il est atteint du syndrome d'Alport lié à l'X ;
- D'une hyperoxalurie primaire conduisant à une insuffisance rénale terminale dans l'enfance.

c. Les contre-indications absolues liées au donneur :

- Antécédent familial de polykystose rénale autosomique dominante ;
- HTA non contrôlée : chiffres élevés malgré 2 antihypertenseurs (diurétique inclus) ;
- HTA du sujet jeune (<50 ans) ;
- Diabète sucré avéré.

d. Les contre-indications liées au donneur :

- Anomalies complexes de l'anatomie ;
- Consommation prolongée de médicaments néphrotoxiques ;
- Dysplasie artérielle fibro-musculaire bilatérale.

Il y a deux séries d'examens très complets que le donneur doit réaliser afin de savoir s'il est susceptible de donner son rein. Ces différents examens sont regroupés dans le tableau 14 tiré des recommandations formalisées d'experts sur le prélèvement et la greffe à partir de donneurs vivants [31].

Tableau 14: Les différents examens du donneur avant la greffe de rein [31].

Première évaluation
<ul style="list-style-type: none">• Urée, ionogramme, calcémie, phosphorémie, uricémie, bicarbonates, protidémie• Glycémie (à jeun)• Numération sanguine, plaquettes, bilan d'hémostase standard• Créatinine sanguine et DFG calculé par une formule• Protéinurie (24 heures ou index protéinurie/créatinurie), hématurie• Bilan hépatique : ASAT, ALAT, Gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine• Echographie rénale et pelvienne• Groupage ABO, rhésus• Groupage HLA A, B, DR et DQ

Deuxième évaluation en l'absence de contre-indication lors de l'étape précédente
Bilan rénal <ul style="list-style-type: none"> • Mesure du DFG par une technique de référence sauf sujet jeune ayant un DFG ≥ 100 ml/mn calculé par formule • Protéinurie, hématurie (2^{ème} évaluation) • Examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) • Prostatic Specific Antigen (PSA) • Imagerie vasculaire et des voies urinaires
Bilan cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> • ECG, radio de thorax • Echographie cardiaque chez un sujet ≥ 50 ans, ayant ≥ 1 facteur de risque vasculaire • MAPA chez un sujet ≥ 50 ans et pour un sujet de tout âge ayant des chiffres tensionnels $\geq 140/90$ mm Hg en consultation externe • Cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Recherche d'un diabète <ul style="list-style-type: none"> • Le diabète est défini par une glycémie à jeun $> 1,26$ gr/l (ou $6,1$ mmol/l) à 2 reprises • HGPO chez les personnes ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2, un IMC ≥ 30 kg/m², les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et les patients alcooliques
Bilan général <ul style="list-style-type: none"> • Echographie abdominale • CRP, électrophorèse des protéines sanguines • Bilan de coagulation : TP, TCA, plaquettes (bilan de thrombophilie si antécédent thromboembolique)
Bilan gynécologique <ul style="list-style-type: none"> • Test de grossesse chez la femme en état de procréer • Consultation de gynécologie, frottis, mammographie chez la femme > 40 ans
Bilan immunologique Cross-match lymphocytaire
Recherche de maladies infectieuses transmissibles <ul style="list-style-type: none"> • Sérologies HBs, HVC. En cas de présence d'anticorps anti-HBc ou HVC, le bilan doit être réalisé selon un protocole spécifique de transplantations dérogatoires • Sérologies HIV 1 et 2, HTLV 1 et 2, Antigénémie P24 • Sérologies CMV, EBV • Syphilis • Toxoplasmose
Consultation d'anesthésie
Evaluation psychologique par un psychiatre ou un psychologue

Ainsi, on écarte la possibilité du don si :

- L'estimation du DFG par une technique de référence est inférieure à $80\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ ou s'il existe plus de deux déviations standards en-dessous de la normale pour le sexe, l'âge et la surface corporelle.
- Il existe une protéinurie permanente supérieure à 0.30g/j ou si le ratio protéinurie/créatininurie, mesuré sur un échantillon d'urine, est supérieur à 200 mg/g .
- Le patient a un IMC supérieur à 30kg/m^2 .

c) D'un point de vue immunologique [31] :

On sait que les meilleurs résultats en terme de survie de greffons sont obtenus dans les fratries lorsque le couple donneur/receveur est de HLA identique. On peut même éviter l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en cas de transplantation homozygote. Néanmoins, les résultats obtenus avec des couples HLA incompatibles, notamment entre conjoints, ou haplo compatibles entre parents, frères et sœurs sont légèrement inférieurs mais assimilables.

Aujourd'hui, il existe des protocoles de désensibilisation permettant d'épurer avant et après la greffe, par des échanges plasmatiques, les anticorps anti-HLA et les iso-agglutinines présents. Ils rendent ainsi possible les greffes à partir de donneur vivant même s'il existe une incompatibilité ABO ou HLA.

E. La greffe sur donneur décédé :

Il y a deux catégories de donneurs. D'un côté les donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) et de l'autre les donneurs décédés en état de mort encéphalique (DDME). Dans les deux cas, le constat de mort repose sur trois critères [1] :

- coma aréactif avec absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
- abolition des réflexes du tronc cérébral ;
- absence de ventilation spontanée.

Chez un DDME, la mort encéphalique survient :

- Soit d'un arrêt brutal ou progressif de la circulation ;
- Soit d'un œdème cérébral primitif quelle qu'en soit la cause ;
- Soit à la suite d'un arrêt circulatoire réanimé trop tardivement.

On observe cependant un état hémodynamique correct c'est-à-dire à cœur battant en l'absence d'activité cérébrale, ceci étant rendu possible grâce à la ventilation artificielle.

Historiquement, les premières greffes rénales ont eu lieu grâce à des prélèvements d'organes sur DDAC [28]. La circulaire Jeanneney du 24 avril 1968 reconnaît et définit en termes médicaux ce qu'est un donneur en état de mort encéphalique. Ainsi, l'apparition de ce concept de mort encéphalique et sa reconnaissance comme définition de mort ont poussé les équipes de greffes à abandonner les prélèvements sur DDAC.

En effet, entre 1970 et 1995, la France a complètement délaissé les greffes à partir de DDAC au profit des DDME. A l'époque les prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque sont de réalisation complexe et coûteuse et bénéficient de moins bons résultats, notamment en terme de survie de greffon, de non-fonction primaire du greffon et d'un taux de retard de reprise de fonction du greffon plus élevé [28]. De plus, ce type de prélèvement avait été interdit dans les esprits par l'absence de référence par les lois de bioéthique de 1994 et 2004 [32].

Trois raisons essentielles ont conduit à la publication d'un décret le 2 août 2005 autorisant le prélèvement d'organes à partir de donneur décédé après arrêt cardiaque.

La première est la pénurie croissante d'organes face à une augmentation du nombre des indications de greffe, à l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des receveurs [32]. La seconde est l'amélioration des résultats des greffes rénales issues de DDAC. En effet, une

méta-analyse de 18 études comparant les résultats des greffes rénales issues de DDAC et DDME entre 1992 et 2005 [28] a pour conclusion la similitude des survies et des fonctions des greffons à court et à long terme pour les études publiées après 2000. Dès lors, seul un frein éthique pouvait s’opposer à la réintroduction des prélèvements sur DDAC, « balayé par ce décret. »

La troisième raison est l’augmentation du nombre et de la qualité des équipes de prélèvements d’organes ainsi que l’amélioration de la coordination entre tous les acteurs nécessaires pour s’assurer de l’organisation et de la sécurité des soins dans des délais toujours plus brefs [32].

Depuis la publication du décret du 2 août 2005, on peut remarquer que la proportion des greffes rénales issues de DDAC reste très faible par rapport à celle issues de DDME même si elle tend à une légère augmentation. Entre de 2006 et 2010, le nombre de prélèvements sur DDAC est passé de 1 à 62, quand, dans la même période celui des DDME est passé de 1446 à 1476.

Les figures 12 et 13 représentent la part des donneurs recensés et prélevés qu’ils soient DDAC ou DDME.

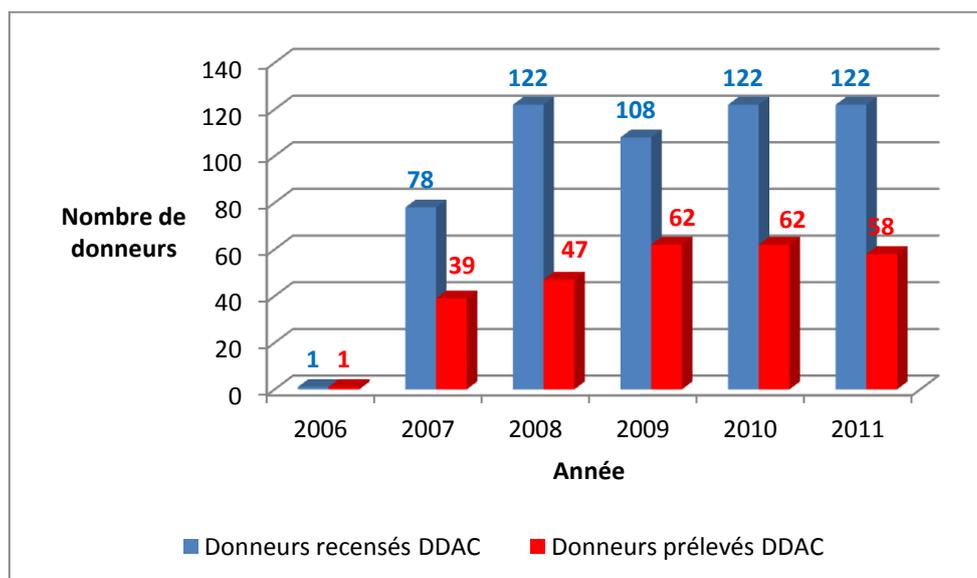


Figure 12: Parts relatives des donneurs recensés ou prélevés en DDAC.

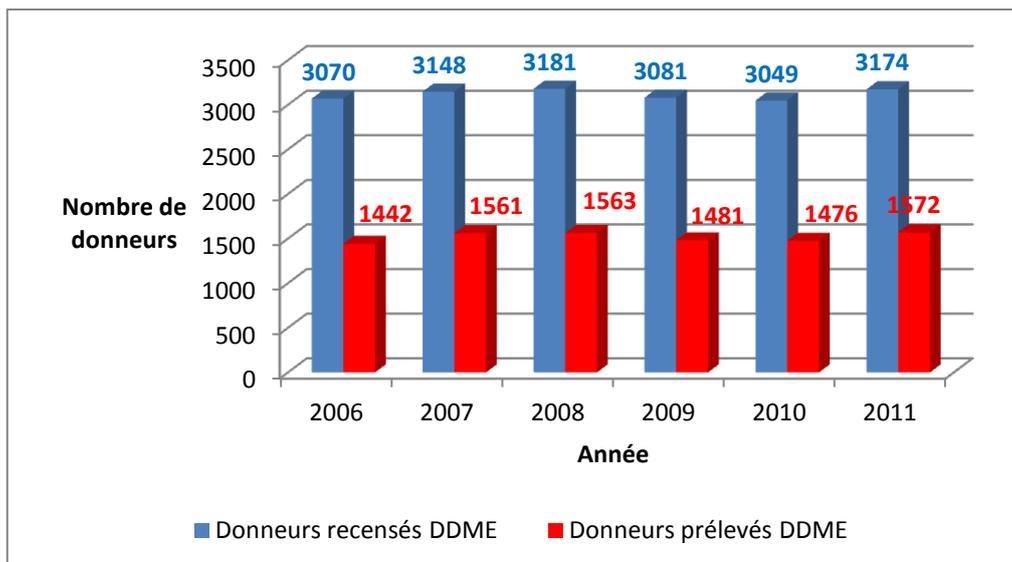


Figure 13: Comparaison du nombre de donneurs recensés et prélevés en DDME [1].

Si les retombées en terme de nombre de patients greffés ne sont pas encore suffisantes pour réussir à répondre à la demande croissante de reins, on peut ouvrir une voie de réflexion quant à ce chiffre de 33.7% d'opposition au don des personnes recensées en 2010 [1].

En effet, en France on applique le principe du consentement présumé, c'est-à-dire que si un patient n'a pas, au cours de sa vie, exprimé de refus concernant le don d'organe, il est considéré comme donneur.

Néanmoins, l'équipe de médecins qui a la charge d'informer la famille du décès de leur proche et qui n'a pas eu connaissance de l'opinion du défunt doit s'efforcer de recueillir le consentement ou le refus auprès de la famille en deuil dans des délais très brefs. Juste après l'annonce du décès d'un proche, on vient demander à la famille si l'on peut utiliser les organes du proche en question. Rappelons que le délai imparti pour les équipes de greffe afin de réaliser la procédure de greffe n'est que de 6 heures pour les DDAC et de 12 heures pour les DDME [32]. Pour la famille, qui n'est pas préparée à cette éventualité, la réponse est souvent négative alors qu'il aurait pu en être autrement si le patient avait fait part de son sentiment à propos du don d'organe.

Ainsi, on ne peut qu'encourager de nouvelles campagnes d'information à ce sujet, impulsées par l'Agence de Biomédecine dont c'est l'un des rôles les plus importants. Notamment, la mise en place d'une journée nationale sur le don d'organes et la greffe ayant lieu chaque année le 22 juin depuis plus de 10 ans. Il peut être intéressant, pour le pharmacien d'officine, de relayer ces campagnes d'informations en terme de santé publique. Le discours tend à évoluer ces derniers temps, valorisant le geste de don, l'importance de dire son choix à ses proches « Pour sauver des vies, il faut l'avoir dit ».

Après avoir vu les différentes étapes du parcours des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale qu'ils aient été dialysés ou non, on se propose de voir le devenir du patient transplanté rénal. La greffe change radicalement la qualité de vie du patient au prix d'un traitement immunosuppresseur, un mal utile et nécessaire pour le patient.

III. Les immunosuppresseurs utilisés lors de la transplantation rénale

La greffe rénale survient le plus souvent après une longue période de dialyse et parfois plusieurs années après l'inscription sur la liste d'attente de greffe. Cette greffe est vécue comme une libération de la maladie. On passe de l'état de malade en sursis à l'état de patient chronique. Ce don permet de transiter du stade de survie à l'état de vie, synonyme d'amélioration considérable de la qualité de vie.

Néanmoins, les suites de la transplantation rénale ne sont pas sans contrainte puisque le patient devra prendre quotidiennement un traitement immunosuppresseur pour éviter tout risque de rejet.

Dans cette partie, on se propose de comprendre quels sont les mécanismes immunitaires liés à la présence du greffon chez le receveur. Nous détaillerons ensuite les principaux médicaments immunosuppresseurs utilisés à ce jour puis les stratégies d'immunosuppressions mises en œuvre pour éviter de tels rejets.

Premièrement nous allons voir comment l'organisme du receveur réagit face au greffon du donneur et ce, de manière chronologique.

A. La réponse immunitaire lors de la greffe

a) Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu est très exceptionnel. Il survient dans les suites immédiates de la transplantation rénale, c'est-à-dire dans les heures suivant le geste chirurgical. Ce type de rejet est dû à la présence antérieure, chez le receveur, d'anticorps anti HLA ou anti système ABO (anticorps anti A ou anti B) qui vont se fixer sur les antigènes de l'endothélium du greffon [33]. Cette fixation entraîne par l'intermédiaire de la voie classique du complément, une activation des cellules endothéliales du greffon qui vont relâcher des anaphylatoxines. Ces cellules vont exprimer à leurs surfaces des molécules d'adhésion et des facteurs pro-coagulants comme le facteur de Willebrand. Il s'ensuit une thrombose des artères, veines, veinules et capillaires du greffon liée à l'activation locale plaquettaire : ce qui entraîne une

ischémie du transplant, le sang ne passe plus, le greffon n'est plus oxygéné, il y a rejet dans les minutes qui suivent [33].

Ces anticorps anti HLA proviennent d'un événement immunisant tel qu'une grossesse menée à terme ou non, une transfusion sanguine ou un précédent rejet. Le seul traitement du rejet hyperaigu est la transplantectomie d'urgence, c'est-à-dire le retrait immédiat du greffon préalablement implanté.

Les moyens de prévention de ce type de rejet font partie du bilan pré-greffe. On effectue une recherche systématique des anticorps anti-HLA chez le patient, juste avant la mise sur liste d'attente, lors du bilan pré-transplantation. Il faut donc exclure les donneurs ayant des antigènes HLA contre lesquels le receveur est immunisé. Néanmoins, il existe des greffes dites HLA incompatibles mais celles-ci se font après un traitement de désimmunisation coûteux et complexe mais nécessaire afin d'éviter un rejet hyperaigu. Enfin, juste avant la greffe, on effectue un cross match. C'est l'étape ultime de la sélection du donneur. Le cross match permet de vérifier l'absence d'allo anticorps dans le sérum du receveur capable de reconnaître des allo antigènes du donneur par un test de lymphotoxicité [33].

a. Déroutement du cross match [34] :

On met en présence un sérum récent du receveur avec les lymphocytes totaux du donneur en présence de complément. Le sérum du receveur doit théoriquement dater de moins de trois mois, avec la possibilité d'utiliser des sérums antérieurs.

Ce test permet de visualiser et de quantifier à l'aide de colorants vitaux la lyse des lymphocytes du donneur qui serait causée par des anticorps anti HLA fixant le complément et aussi les allo anticorps du système ABO c'est-à-dire les anticorps anti A et anti B « du receveur à confirmer » [33].

Ce test détermine l'isotype (IgG ou IgM) des anticorps présents chez le receveur ainsi que la réactivité HLA (classe I ou II).

Par exemple, la présence d'anticorps anti HLA de classe I et d'isotype IgG est une contre-indication à la transplantation alors que la présence d'anticorps anti HLA de classe II n'est pas une contre-indication formelle bien qu'associée à une proportion plus élevée d'épisodes de rejet et d'une moyenne de survie plus faible.

b) Le rejet aigu

La réponse immunitaire impliquée dans le rejet aigu met en jeu des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Cette réponse immunitaire commence dès l'implantation du greffon mais la production des différents effecteurs nécessite un certain délai. Le rejet aigu survient lors des quatre premiers mois suivant la greffe rénale avec un pic de fréquence au premier mois [35].

Schématiquement, on peut décrire la réaction de rejet aigu en quatre phases distinctes. La phase de reconnaissance, la phase d'activation, la phase d'infiltration et la phase de destruction du greffon.

a. Etape 1 : Reconnaissance de l'antigène du non soi par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) :

La réaction de rejet est liée à la reconnaissance d'antigènes exogènes par le système immunitaire du receveur. Trois voies de reconnaissance sont actuellement admises.

La première est la présentation directe. Les cellules dendritiques (CD) activées du donneur par l'environnement inflammatoire du greffon, vont migrer jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires du receveur et présenter ainsi les alloantigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur. Cette présentation antigénique n'est pas soumise aux règles de restriction du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), c'est-à-dire que les antigènes sont reconnus sous forme de molécules membranaires intactes, non manipulées par les CPAg [33].

On estime que cette présentation représente 90 à 95% de l'intensité de la réaction allogénique et explique la fréquence importante des épisodes de rejet post greffe précoces [33].

La seconde voie de reconnaissance est la présentation indirecte. Au fil du temps, les CD du donneur disparaissent et laissent place aux CD du receveur qui, en colonisant le greffon, vont capter à leur tour les alloantigènes du donneur. Les CD ayant capté les antigènes vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour présenter, cette fois-ci, des peptides issus du donneur par l'intermédiaire des molécules HLA de classe II [33].

Cette seconde voie de présentation remplace progressivement la reconnaissance directe. Elle est responsable des rejets aigus mais est surtout impliquée dans les rejets chroniques [33].

Enfin, une troisième voie de reconnaissance dite semi-directe, découverte plus tardivement [33] indique que les cellules dendritiques du receveur peuvent capturer et présenter, sous forme non manipulée, les molécules du CMH du donneur à partir des cellules endothéliales du greffon.

b. Etape 2 : Activation des lymphocytes T

Les alloantigènes, par l'intermédiaire des cellules dendritiques du donneur puis du receveur, vont induire l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ allo réactifs dans les ganglions lymphatiques. Les lymphocytes CD4+ auxiliaires vont se polariser selon deux profils majoritaires. Le profil Th1 va stimuler l'immunité cellulaire avec les lymphocytes T cytotoxiques et les macrophages. Le profil Th2, par la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-6, va avoir un rôle crucial dans la coopération T-B aboutissant à l'activation de lymphocytes B alloréactifs qui vont se transformer en lymphocytes B mémoires ou en plasmocytes matures sécréteurs d'allo anticorps type IgG de haute affinité après commutation isotypique. Ces lymphocytes B mémoires peuvent proliférer et entraîner une sécrétion rapide d'anticorps en cas de nouveau contact avec l'alloantigène.

La différenciation des lymphocytes T CD8⁺ en lymphocytes T cytotoxiques (CTL) nécessite la coopération de lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires activés par la même CPAg [36].

c. Etape 3 : Infiltration du greffon :

Les lymphocytes T activés dans les ganglions lymphatiques vont exprimer des molécules membranaires permettant leur adressage et leur migration au niveau du greffon. Cette phase de migration est dépendante de la sécrétion de chémokines guidant les lymphocytes vers le greffon.

d. Etape 4 : Destruction du greffon :

Sur place les lymphocytes T cytotoxiques vont induire l'apoptose des cellules cibles allogéniques en libérant des granzymes et des perforines ou par l'interaction Fas/Fas ligand qui active la voie des caspases.

Les lymphocytes CD4⁺ de profil Th1 vont être responsables des réactions d'hypersensibilité retardée au cours du rejet aigu. Ces cellules T vont reconnaître les molécules CMH II exprimées à l'intérieur du greffon. En réponse à cette reconnaissance, il va y avoir production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IFN- γ) activant les monocytes/macrophages recrutés localement. Ces dernières vont contribuer à l'amplification de la sécrétion locale de cytokines et de recrutement de cellules mononuclées. Tout ceci entretient l'environnement inflammatoire au niveau du greffon avec un retentissement direct sur la fonction du greffon [36].

Les alloanticorps produits par les plasmocytes vont se fixer sur les cellules endothéliales du greffon et activer le complément. Ceci aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire. Les cellules endothéliales détruites libèrent des facteurs pro-coagulants et exposent le sous endothélium [28]. La cascade de coagulation induite amplifie les dégâts tissulaires. L'activation du complément aboutit à la libération d'anaphylatoxines (C3a et C5a) attirant les cellules de l'immunité innée à savoir les lymphocytes Natural Killer (NK), les polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages.

Ces cellules déclenchent une lyse cellulaire dépendante des anticorps et de la phagocytose.

Le parenchyme du greffon est maintenu dans un état inflammatoire par la synthèse de cytokines inflammatoires et cytotoxiques (TNF- α). Le recrutement des cellules effectrices du système immunitaire comme les lymphocytes B, les cellules NK, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et les monocytes/macrophages va contribuer à une inflammation importante de la microcirculation du greffon et de son parenchyme aboutissant à des lésions vasculaires et thrombotiques. Ces lésions sont responsables d'une nécrose tissulaire conduisant au rejet aigu du greffon.

c) Rejet chronique :

Le rejet chronique survient plusieurs mois à plusieurs années après la transplantation. Ce type de rejet est caractérisé par une dégradation progressive et irréversible de la fonction du greffon conduisant à la perte inexorable de celui-ci, aux termes de plusieurs années ou plusieurs décennies selon les patients.

Les deux causes principales responsables de perte de greffon sont le décès du patient avec un greffon fonctionnel et la néphropathie chronique d'allogreffe (NCA).

Les progrès concernant les nouveaux traitements immunosuppresseurs ont permis de diminuer l'incidence des rejets aigus au cours de la dernière décennie mais aucune diminution de l'incidence des rejets chroniques n'a été obtenue [35].

La NCA qui entraîne une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire (FIAT) résulte de facteurs immunologiques et non-immunologiques. Ces lésions apparaissent progressivement et irrémédiablement après la transplantation. On estime que 80% des greffons ont des lésions minimales à 1 an et 50% auront des lésions sévères à 5 ans [28].

Les facteurs non-immunologiques peuvent être liés à l'hôte (son âge, la présence d'hypertension artérielle, les infections notamment à CMV et une hyperlipidémie) ou au greffon (les lésions d'ischémie/reperfusion induites par le stress oxydatif) ou au traitement immunosuppresseur (néphrotoxicité des anticalcineurines) [35].

Les facteurs immunologiques sont les incompatibilités CMH entre le receveur et le donneur, la présence préalable d'anticorps anti-CMH, des épisodes de rejet aigu ou une sur-immunosuppression [35].

Les cellules endothéliales du greffon sont activées par le microenvironnement inflammatoire du greffon. Ces cellules entraînent la différenciation et la prolifération des cellules myofibroblastiques qui vont infiltrer la paroi des vaisseaux et l'espace interstitiel du greffon. L'infiltration du greffon par les cellules myofibroblastiques est un événement majeur responsable des lésions du rejet chronique.

Après avoir succinctement décrit les différents types de rejets, on se propose de voir en détail l'activation des lymphocytes B et T ainsi que les phénomènes aboutissant à l'infiltration du greffon par les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Cet éclaircissement est nécessaire puisque ces différentes étapes de la réaction immunitaire humorale et cellulaire sont les points d'impact des traitements immunosuppresseurs détaillés plus loin dans cette thèse. Il apparaît essentiel de comprendre où agissent les traitements immunosuppresseurs, afin de pouvoir expliquer aux patients désireux d'informations l'intérêt de telles associations.

d) Activation des lymphocytes T

Les lymphocytes T CD4⁺ vont rencontrer les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques. Cette présentation antigénique par les CD va entraîner l'activation des

lymphocytes qui vont proliférer et permettre la synthèse de cytokines agissant sur les cellules effectrices de la réponse immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T CD8+, macrophages, cellules Natural killer).

Classiquement, l'activation des lymphocytes se déroule sous l'impulsion de quatre signaux.

a. Signal 1 :

Il est initié par la rencontre du lymphocyte T, par l'intermédiaire du complexe T Cell Receptor (TCR)-CD3, avec le peptide antigénique apprêté et lié à une molécule HLA classe II à la surface de la cellule dendritique [33].

Le TCR va donc reconnaître le complexe peptide-molécule HLA alors que la partie CD3 du récepteur va assurer la fonction de transduction par l'intermédiaire de protéines tyrosines kinases (LcK et ZAP 70). Cette transduction du signal va activer trois voies de signalisation : la voie de la calcineurine, la voie des Mitogen Activated Protein Kinases (MAP kinases ou ERK pour Extracellular Signal Regulated Kinase) et la voie utilisant la protéine kinase C. Ces trois voies vont activer des facteurs de transcription [33].

(1) La voie de la calcineurine

La reconnaissance par le lymphocyte T du peptide antigénique entraîne l'activation de l'isoforme γ de la phospholipase C (PLC- γ). L'hydrolyse du phosphatidyl-inositol-biphosphate (PIP2) par la PLC- γ permet la formation intracellulaire d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). Le DAG active une protéine kinase C agissant conjointement avec l'IP3 [37].

L'IP3 se fixe sur un récepteur cytosolique, ce qui entraîne la libération de calcium ionisé Ca^{2+} par l'ouverture de canaux calciques CRAC membranaires [37].

Le calcium intracellulaire ainsi libéré va se fixer à la calmoduline. Le complexe Ca^{2+} - calmoduline va se lier à la calcineurine A, ce qui a pour conséquence de déplacer le domaine auto-inhibiteur de son site actif permettant ainsi l'accès au Nuclear Factor Activated T cytosolique (NFATc). Il s'ensuit la déphosphorylation de NFATc par la calcineurine, NFATc devient actif permettant ainsi sa translocation nucléaire NFATn [37].

(2) La voie de la protéine kinase C (PKC)

Simultanément, le DAG induit par l'activation d'une PKC la dissociation de NF- κ B de son inhibiteur I κ B permettant ainsi sa translocation nucléaire [38].

(3) La voie des MAP kinases

La calcineurine jouerait un rôle dans la signalisation de c-jun et c-fos qui sont les deux facteurs de transcription d'Activator Protein 1 (AP-1) [37].

La voie de la calcineurine active le Nuclear Activating Factor (NFAT) et la voie de la protéine kinase C active le facteur nucléaire κ b (NF- κ B). Ces deux facteurs de transcription vont induire l'expression de l'IL-2, de la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25) et du CD154 (CD40L). La liaison du CD154 à son ligand le CD40 entraîne une augmentation de l'expression des molécules CD80 et CD86. Mais l'expression génique de l'IL-2 nécessite la coopération des voies de signalisation de NFAT et AP-1 d'où la nécessité de la voie des MAP kinases activant l'activator-protein 1 (AP-1).

Le signal 1 permet aux lymphocytes T CD4+ de passer de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire. C'est-à-dire la phase de début de préparation à la mitose. L'ensemble des processus mis en jeu lors du signal 1 de l'activation lymphocytaire est résumé dans la figure 14.

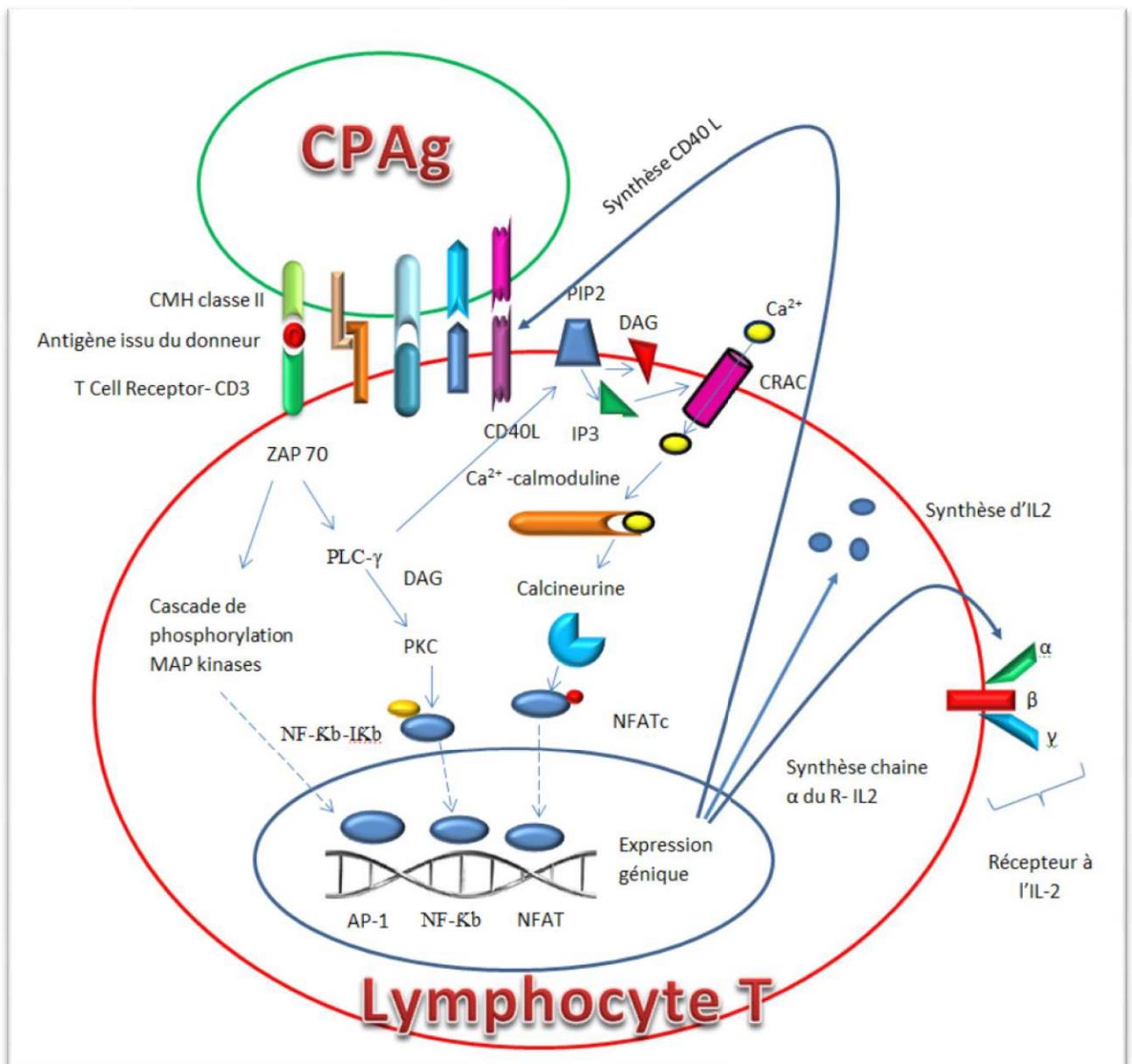


Figure 14 : Signal 1 de l'activation des lymphocytes T.

b. Signal 2 :

Le signal 2 vient renforcer le signal 1. C'est un signal de costimulation qui est nécessaire car, en son absence, le lymphocyte ne peut pas s'activer complètement, il devient anergique.

Il est la résultante des interactions de molécules membranaires présentes sur le lymphocyte T comme le CD2, CD28, CD40L, les molécules Lymphocyte Function Antigen-1(LFA-1) et Intercellular Adhesion Molécule-1 (ICAM-1) et d'autre part sur la CPAg CD80/86, LFA-3 et ICAM-1. L'interaction entre ces diverses molécules membranaires est décrite dans la figure 15.

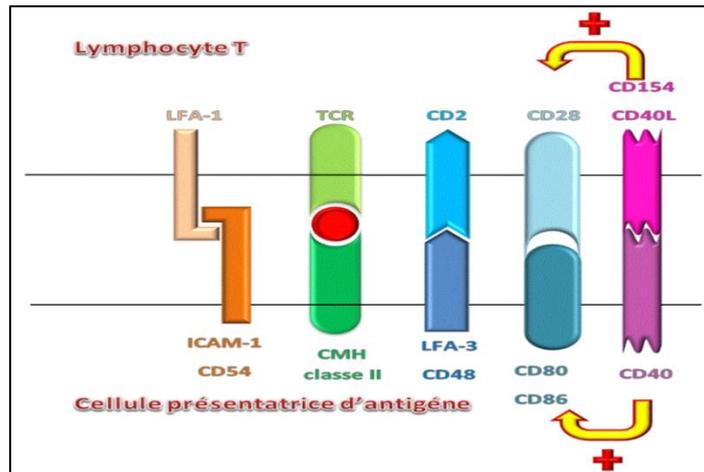


Figure 15: Interactions membranaires entre les lymphocytes T et les CPAg responsables du signal 2 d'activation lymphocytaires.

Le signal 1, amplifié par le signal 2 de costimulation, permet la synthèse de l'interleukine 2 et la chaîne α du récepteur de l'IL-2. La formation du récepteur de l'IL-2 de haute affinité se fait par l'association de la chaîne α nouvellement synthétisée avec les chaînes β et γ qui sont quant à elles exprimées de manière constitutive [39].

Il existe un rétrocontrôle afin d'éviter une prolifération excessive. Le signal 2 de costimulation est autorégulé par CTLA4 (CD152). Celui-ci va se lier aux molécules CD80 et CD86 avec une plus grande affinité que CD28 mais ne transmet pas de signal activateur. Il en résulte un signal inhibiteur de la boucle positive d'activation. L'expression de la molécule CTLA4 n'est que secondaire à l'activation des lymphocytes T [40].

c. Signal 3 :

Le signal 3 résulte de la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité. Il permet la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S. Cette fixation active trois voies de signalisation.

La première voie est celle des MAP kinases, la seconde est la voie Janus Kinase 3 (JAK3) impliquant les protéines STAT5, la troisième est la voie de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K) qui implique la kinase mammalian target of rapamycine (mTOR).

La voie mTOR initie la traduction d'ARNm permettant la synthèse de protéines de progression du cycle cellulaire. Le signal 3 de l'activation lymphocytaire, produit par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité, induit une cascade de phosphorylation impliquant la PI-3K et Akt (protéine kinase B). Cette cascade permet l'activation, par phosphorylation, de mTOR : une sérine-thréonine kinase. Lorsqu'elle est activée, la protéine mTOR phosphoryle la protéine p34cdc2 induisant la formation du complexe protéique p34cdc2-cycline E. Ce complexe va migrer dans le noyau cellulaire et entraîner la protéolyse de p27, protéine qui empêchait la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S par une action inhibitrice sur deux protéines. Ces dernières sont d'une part, les cyclin-dépendent-kinase (cdk), qui sont nécessaires au passage à la phase S du cycle cellulaire et d'autre part, l'eIF-4E, qui est un inhibiteur de l'apoptose et un régulateur de la traduction ARNm en protéines.

La seconde protéine phosphorylée par mTOR est la protéine 4E-BP1 qui est, dans son état phosphorylé, associée à une autre protéine eIF-4E. Ces deux protéines forment le complexe 4E-BP1-eIF-4E inactif. La phosphorylation induite par la mTOR va induire la dissociation de eIF-4E qui va migrer dans le noyau cellulaire pour se fixer sur une coiffe ribosomale permettant ainsi la traduction ARNm en protéines [37].

La troisième protéine phosphorylée par la mTOR est la p70^{s6k}, qui une fois activée, va phosphoryler à son tour la protéine ribosomale 40S S6, ce qui va permettre la traduction d'ARNm en protéine [41].

La voie JAK 3 par l'intermédiaire de la protéine STAT5 permet la production de récepteurs aux chémokines (CCR1, CXCR3 CCR5) et de molécules d'adressage comme le récepteur sphingosine-1-phosphate (S1P) qui vont permettre aux lymphocytes de quitter l'organe lymphoïde secondaire et de migrer jusqu'au greffon par l'intermédiaire des chémokines [42].

Au final, le signal 3 d'activation lymphocytaire induit une diminution de l'apoptose et l'expression des cyclines et des gènes de cytokines. Le signal 3 aboutit à une progression du cycle cellulaire en phase S. Ce signal est résumé dans la figure 16.

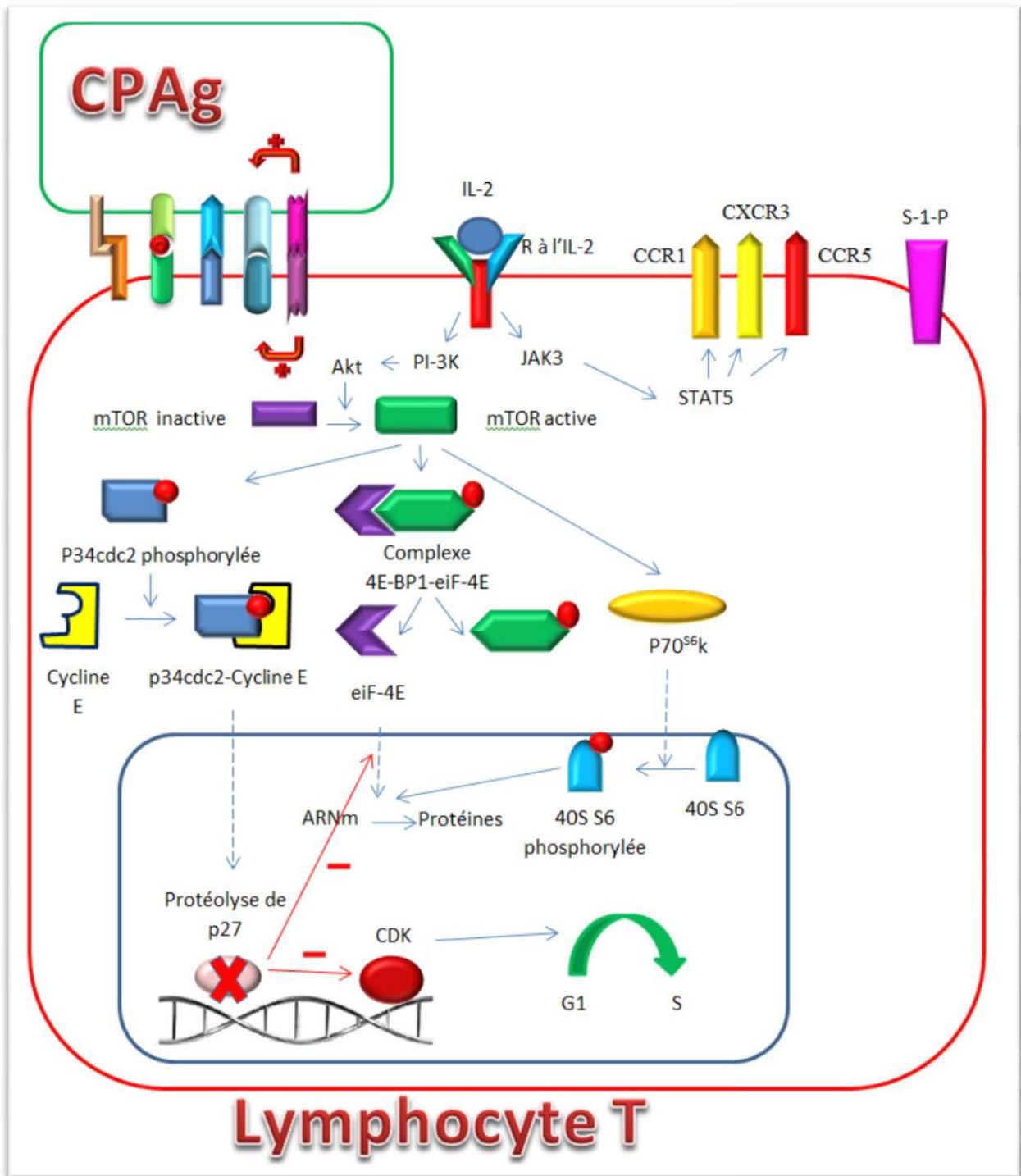


Figure 16: Le signal 3 d'activation lymphocytaire.

d. Signal 4 :

Le signal 4 correspond à la phase de prolifération cellulaire qui nécessite la synthèse de nucléotides purines dépendant de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et la synthèse de nucléotides pyrimidines dépendant de l'enzyme dihydroorate déshydrogénase (DHODH) [42].

e) Activation des lymphocytes B :

Les cibles essentielles de la réponse allogénique humorale sont les antigènes de groupes sanguins ABO et les molécules du CMH exprimées par le receveur [36].

La réponse immunitaire lymphocytaire B primaire survient au sein des follicules lymphoïdes primaires lorsque les lymphocytes B naïfs rencontrent les molécules HLA allogéniques. Les antigènes HLA, présentés par les CPAg du donneur ou sous formes natives non apprêtées, peuvent être reconnus par l'intermédiaire du BCR (B Cell Receptor) qui est une immunoglobuline IgM membranaire.

Cette liaison va initier l'activation des lymphocytes B naïfs et entraîner la migration de ces derniers dans la zone T-B du ganglion. S'ensuit une étape de prolifération des lymphocytes B aboutissant à la formation d'un follicule lymphoïde secondaire contenant un centre germinatif.

Deux voies de différenciation s'offrent aux cellules B activées, l'une dans le centre germinatif et l'autre en dehors. En dehors du centre germinatif une partie des cellules B, en l'absence de lymphocyte T auxiliaire, va se différencier en plasmocytes à demi-vie brève sécrétant des anticorps type IgM responsables de la première vague de production d'anticorps. Simultanément dans le centre germinatif, une partie des cellules B activées va rencontrer des lymphocytes auxiliaires spécifiques de l'alloantigène. Une étape de coopération T-B va aboutir à la production de plasmocytes à demi-vie longue. Le lymphocyte B qui a internalisé l'alloantigène va le présenter à sa surface par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité de type II au lymphocyte T auxiliaire. La coopération entre les deux lymphocytes est dépendante d'interactions spécifiques d'antigènes (type TCR/ complexes CMH-allopeptide) et non spécifiques d'antigènes (type CD28/CD80-CD86, CD40-CD40L, ICOS/ICOSL, OX40/OX40L et CD27/CD70). Cette coopération s'effectue sous le contrôle des cytokines produites par les lymphocytes Th1 et Th2.

La coopération cellulaire T-B aboutit à la production de plasmocytes sécréteurs d'anticorps de type IgG spécifique de l'alloantigène par commutation isotypique ainsi que la production de cellules B mémoires [28].

f) Migration des lymphocytes vers le greffon :

Les lymphocytes T activés dans les organes lymphoïdes secondaires vont migrer afin de rejoindre le greffon rénal. Ce processus de migration est dépendant d'une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T activés et mémoires : la protéine transmembranaire sphingosine 1 phosphate (S1P). En plus de S1P, les lymphocytes T activés et mémoires expriment à leur surface des protéines d'adhésion, des récepteurs aux chimiokines comme CXCR5 et des

adressines. Ces protéines vont permettre l'adressage et la migration des lymphocytes dans les tissus périphériques [28].

L'infiltration des lymphocytes peut être décrite en une cascade à quatre étapes [33]:

La première étape est le roulement leucocytaire. Les lymphocytes emmenés par le flux sanguin essaient de s'attacher à l'endothélium du greffon par l'intermédiaire de protéines de surfaces présentes sur les lymphocytes (L-selectine) et sur l'endothélium (P- et E-selectine). Cette liaison est instable, le lymphocyte se détache et essaye de créer de nouvelles liaisons. On dit que le lymphocyte roule sur l'endothélium.

La seconde étape est l'activation du lymphocyte. Le roulement de ce dernier sur l'endothélium entraîne des changements conformationnels des molécules d'intégrines par le contact avec diverses chimiokines, cytokines et médiateurs pro-inflammatoires présents dans le microenvironnement produit par l'endothélium activé.

La troisième étape est l'adhésion forte du lymphocyte induite par les changements conformationnels des intégrines ayant pour effet d'augmenter leur affinité pour les molécules d'adhésion. Les interactions fortes se font entre LFA-1 et VLA-4, des intégrines présentes à la surface du lymphocyte T et ICAM-1, ICAM-2 et VCAM-1 qui sont des molécules d'adhésion présentes sur l'endothélium du greffon. Ces interactions entraînent l'arrêt complet du lymphocyte. L'expression de VCAM-1 et ICAM-1 par l'endothélium du greffon est induite par les lésions d'ischémie du greffon inhérentes au geste chirurgical de l'allogreffe rénale [36].

La quatrième étape est la migration transendothéliale du lymphocyte par réarrangement de son cytosquelette sous la dépendance de signaux produits par les ligands de CD31 et les Junctional Adhesion Molécules (JAM) [36]. L'ensemble de ces quatre étapes est regroupé schématiquement dans la figure 17.

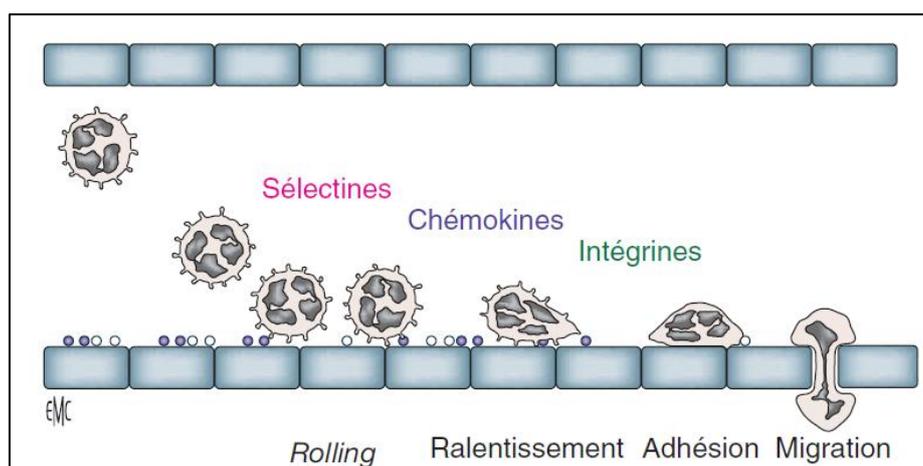


Figure 17: Représentation des étapes de migration du lymphocyte vers le greffon [36].

Après avoir développé les différents types de rejets et les processus immunitaires mis en jeu, on se propose de détailler les médicaments utilisés dans les protocoles d'immunosuppression permettant d'éviter le rejet d'allogreffe rénale. Ces médicaments immunosuppresseurs visent

à bloquer ou réduire l'intensité de la réponse immunitaire du receveur de la greffe vis-à-vis de son greffon, qu'il considère comme un élément étranger.

Il existe des traitements d'induction et des traitements d'entretien du rejet. Comme leurs noms l'indiquent, les traitements d'induction sont utilisés directement après la greffe rénale, afin d'induire une immunosuppression très forte mais de courte durée, et ainsi bloquer le rejet hyperaigu et aigu.

Par contre, les traitements d'entretien sont utilisés post-greffe, soit immédiatement comme les corticoïdes, soit après un délai de quelques jours après la greffe. Théoriquement ils doivent être continués indéfiniment.

Nous allons détailler maintenant les traitements d'induction, puis les traitements d'entretien.

B. Traitement immunosuppresseur d'induction

a) Sérums anti-lymphocytaires (SAL) polyclonaux

a. Immunoglobuline équine anti thymocytes humains LYPHOGLOBULINE®

Arrêt de commercialisation le 08/01/2009 et AMM toujours valide [43].

b. Immunoglobuline de lapin anti thymocytes humains THYMOGLOBULINE®

(1) Origine :

Ce médicament est composé d'immunoglobulines IgG obtenues chez le lapin par immunisation via des lymphocytes T humains.

C'est un médicament sur liste I disponible uniquement à l'hôpital [44].

(2) Formulation :

Les immunoglobulines anti lymphocytaires existent en solution à diluer pour perfusion dosée à 5mg/ml [44].

(3) Mécanisme d'action :

Les anticorps IgG sont dits polyclonaux. C'est-à-dire qu'ils sont dirigés vers plusieurs molécules présentes sur les lymphocytes T humains en particulier CD2, CD3, CD4, CD25 qui interviennent dans les signaux de communications intercellulaires et sur des molécules impliquées dans la migration des leucocytes activés comme ICAM 1 et 3 et des intégrines [37].

Ainsi, les anticorps vont agir sur plusieurs étapes de la réponse immunitaire, notamment sur la reconnaissance et l'activation des lymphocytes T, ainsi que sur la transduction du message de proliférations lymphocytaires [42].

Les conséquences de la reconnaissance de ces antigènes par les anticorps de lapin sont l'activation du complément, la phagocytose et la cytotoxicité dépendante des anticorps. Ces anticorps sont dits déplétants car l'ensemble de ces phénomènes aboutit à une lymphopénie plus ou moins profonde et durable empêchant la réaction immunitaire contre l'organe greffé.

(4) Indications :

La THYMOGLOBULINE® est indiquée en traitement d'induction d'immunosuppression en transplantation rénale pour prévenir et traiter le rejet de greffe en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs [44].

(5) Posologie et mode d'administration :

Dans le cadre de la prévention du rejet aigu de greffe rénale, la THYMOGLOBULINE® est administrée en association à d'autres immunosuppresseurs.

Les schémas d'administration peuvent varier selon les équipes et selon le statut immunitaire du receveur. Le plus souvent 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 2 à 9 jours après la transplantation rénale [44].

(6) Précaution d'emploi :

La première perfusion de THYMOGLOBULINE® doit être précédée d'un bolus de stéroïdes parfois associés à des antihistaminiques, afin de diminuer les potentiels effets indésirables.

L'administration se fait par perfusion lente d'au moins 4 heures en milieu hospitalier avec une surveillance médicale continue [44].

(7) Effets indésirables :

Lors de la première perfusion, il existe un risque d'hypersensibilité au produit, de syndrome de relargage de cytokines, de réactions anaphylactiques, de fièvre, tremblements, d'hypotension artérielle, de douleurs musculaires, de prurit et d'éruptions cutanées, d'où la nécessité d'une surveillance étroite lors de l'administration [44].

Les autres effets indésirables de THYMOGLOBULINE® sont d'ordre hématologique et sont très fréquents à titre de lymphopénie, neutropénie, thrombopénie. Ils sont associés à une augmentation du risque infectieux [44].

(8) Surveillance :

Une surveillance hématologique étroite doit être instaurée dès le début de l'utilisation de THYMOGLOBULINE®. Les résultats hématologiques peuvent conduire soit à une adaptation posologique, soit à l'arrêt précoce du traitement [44].

(9) Interactions médicamenteuses :

Association à prendre en compte : avec ciclosporine, tacrolimus et mycophénolate mofétil. Il y a un risque d'immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Contre-indication des vaccins vivants atténués : Il y a un risque de maladie généralisée potentiellement mortelle si on effectue une vaccination avec un virus vivant atténué.

(10) Contre-indications [44] :

- Infection aiguë évolutive ou chronique ;
- Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des composants : glycine, chlorure de sodium, mannitol.

c. Globulines de lapin anti lymphocytaires FRESENIUS® 20 mg/ml [45].

(1) *Origine :*

Ce sont des immunoglobulines anti lymphocytes T humains obtenues à partir de sérum de lapin immunisé contre des lymphocytes T humains provenant d'une lignée cellulaire lymphoblastoïdes les cellules Jurkat. C'est un médicament sur liste I réservé à l'usage hospitalier.

(2) *Formulation :*

Les globulines anti lymphocytaires fresenius existent uniquement en solution à diluer pour perfusion dosée à 20 mg/ml.

(3) *Pharmacocinétique :*

La demi-vie d'élimination des immunoglobulines lors d'un traitement standard est de 14 jours.

(4) *Mécanisme d'action :*

Le mécanisme d'action des globulines anti lymphocytaires FRESENIUS® est identique à celui de la THYMOGLOBULINE®. Les anticorps IgG polyclonaux vont se fixer sur différentes molécules présentes sur le lymphocyte T, entraînant ainsi leur lyse massive [37].

Ils agissent à différentes étapes de la réponse immunitaire notamment lors de la reconnaissance antigénique par le lymphocyte T ainsi que lors de son activation et de la transduction du signal de prolifération lymphocytaire [42].

L'interaction antigène-anticorps de lapin va aboutir à l'activation du complément, la phagocytose et la cytotoxicité dépendantes des anticorps entraînant une lymphopénie empêchant la réponse immunitaire contre l'organe greffé.

(5) *Indications :*

En traitement prophylactique du rejet de greffe : C'est un traitement d'induction d'immunosuppression en transplantation rénale pour la prévention et le traitement du rejet, en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs.

En traitement du rejet aigu corticorésistant : Lorsque la réponse obtenue avec l'utilisation de la méthylprednisolone n'est pas satisfaisante, on rajoute une dose quotidienne de 3 à 5 mg/kg

d'immunoglobuline anti-lymphocytes humains pendant une durée variant de 5 à 14 jours selon, le protocole d'immunosuppression et l'état du greffon.

(6) Posologie et mode d'administration :

Le traitement commence le jour de la transplantation. La dose habituellement recommandée est de 3 à 4 mg/kg/jour pendant 5 à 21 jours, ceci en association avec des glucocorticoïdes et l'azathioprine et/ou ciclosporine.

L'administration se fait par voie intraveineuse sur une période d'au moins 4 heures en milieu hospitalier avec une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement.

Une période d'au moins 30 minutes de perfusion à vitesse réduite doit être respectée afin de limiter la gravité du choc anaphylactique s'il a lieu. Passé ce délai, la vitesse de perfusion peut être accélérée.

De plus, l'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques, juste avant la perfusion, améliore la tolérance locale et générale.

(7) Précaution d'emploi :

Avant toute administration immunoglobulines de lapin on doit tester l'absence d'allergie aux protéines de lapin par un test allergique intradermique. Selon les résultats, les médecins décident d'utiliser ou non les immunoglobulines de lapin anti-thymocytes.

(8) Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquemment rapportés avec les globulines anti lymphocytaires fresenius sont :

- De la fièvre et des frissons ;
- Des nausées, vomissements et diarrhées ;
- Des tremblements, des maux de tête, des bouffées de chaleur et des difficultés pour respirer.

Les effets indésirables graves mais moins fréquents sont des réactions allergiques au produit avec douleurs dans la poitrine, sifflement respiratoire, douleur musculaire et rougeur de la peau.

Plus rarement encore, les réactions allergiques peuvent évoluer en choc anaphylactique avec de fortes fièvres, des éruptions cutanées, des gonflements, une chute de la tension artérielle et des difficultés pour respirer.

Au niveau hématologique, on peut observer une anémie transitoire mais aussi de très rares thrombocytopénies et granulocytopénies qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement.

(9) Surveillance :

La perfusion d'immunoglobulines de lapin anti-thymocytes doit se faire exclusivement en milieu hospitalier avec une surveillance particulière, pendant toute la durée de la perfusion (durant en moyenne 4 heures) et 30 minutes après la fin de la perfusion. Ceci est nécessaire en raison du risque de choc anaphylactique possible après l'administration du médicament, d'où la nécessité d'un équipement de traitement d'urgence des chocs anaphylactiques.

Une surveillance accrue de la formule sanguine doit être effectuée au cours du traitement et les deux semaines suivant l'arrêt du traitement en raison du caractère leucopéniant, neutropéniant et thrombopéniant des immunoglobulines.

(10) Interactions médicamenteuses :

Contre-indication des vaccins avec virus vivants atténués : Il y a un risque de maladie généralisée potentiellement mortelle si on effectue une vaccination avec un virus vivant atténué.

Précaution d'emploi avec d'autres traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine et azathioprine) : augmentation du risque d'infection, d'anémie et de thrombocytopenie, impliquant une surveillance étroite hématologique pendant le traitement ainsi qu'une adaptation des posologies des différents médicaments associés si nécessaire.

(11) Grossesse et allaitement :

Aucune donnée clinique ou expérimentale n'est disponible concernant l'emploi des immunoglobulines pendant la grossesse et l'allaitement.

Cependant, on sait que les IgG traversent la barrière placentaire. Par conséquent, un tel traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité absolue.

(12) Contre-indications :

- Allergie aux protéines de lapin. (Vérification par un test allergique intradermique) ;
- Infection virale, bactérienne ou fongique non contrôlée ;
- Si thrombopénies sévères < 50 000 plaquettes/ μ l.

b) Anticorps anti lymphocytaires monoclonaux

a. Muromomab-CD3 ORTHOCLONE OKT3®

La spécialité a été supprimée le 24/12/2010 et AMM toujours valide [46].

c) Anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne alpha du R II-2.

a. Daclizumab ZENAPAX®

Arrêt de commercialisation le 10/12/2008 et retrait AMM le 01/01/2009 [47].

b. Basiliximab SIMULECT® [44]

Le basiliximab est un anticorps monoclonal recombinant chimérique murin/humain spécifiquement dirigé contre l'antigène CD-25, qui est la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2. C'est un médicament liste I disponible à l'hôpital uniquement, mis sur le marché en 1999.



(1) Formulation :

Le SIMULECT® existe en poudre pour solution injectable ou pour perfusion dosée à 10 mg par flacon convenant à l'enfant de moins de 35 kg et dosée à 20 mg par flacon convenant aux enfants de plus de 35 kg et aux adultes.

La poudre à 10 mg est reconstituée avec 2,5 ml de solvant, alors qu'il faut 5 ml pour reconstituer la poudre à 20 mg.

(2) Pharmacocinétique :

La demi-vie d'élimination du basiliximab est de 7,2 jours \pm 3,2 jours.

(3) Mécanisme d'action :

Le basiliximab va se fixer spécifiquement sur l'antigène CD-25 (chaîne α du récepteur de haute affinité pour l'IL-2). Cet antigène CD-25 n'est présent que sur les lymphocytes T activés. La basiliximab va donc empêcher la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité. Or, la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité est le signal 3 indispensable à l'activation des lymphocytes T au cours de la réaction immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe.

Du fait de la spécificité du basiliximab sur le chaîne α , présente uniquement sur les lymphocytes T activés, on dit que c'est un anticorps non déplétant puisque qu'il est responsable d'une diminution limitée des lymphocytes circulants [42].

La durée du blocage constant et complet de l'antigène CD-25 se situe généralement entre 4 à 6 semaines du fait de la longue demi-vie du basiliximab.

(4) Indication :

C'est un traitement d'induction, il est utilisé dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale de novo chez l'adulte et chez l'enfant. Il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur comprenant de la ciclosporine microémulsion et des corticoïdes.

(5) Posologie et mode d'administration :

Il est strictement utilisé à l'hôpital en péri-opératoire et ne doit pas être administré avant d'avoir la certitude que le patient ne soit greffé.

Chez l'adulte, la posologie cumulée est de 40 mg en deux doses de 20 mg. La première dose doit être administrée dans les 2 heures précédant la transplantation rénale et la seconde dose 4 jours après. Cette seconde dose ne sera pas administrée en cas de réaction d'hypersensibilité sévère à SIMULECT® ou de complications post-opératoires comme la perte du greffon.

Chez l'enfant, le protocole est le même à demi dose. Ainsi la dose cumulée est de 20 mg en deux doses de 10 mg chacune.

La solution reconstituée de SIMULECT® doit être administrée soit en bolus soit en perfusion de 20 à 30 minutes.

(6) Surveillance thérapeutique :

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire avant de pouvoir utiliser un anticorps monoclonal.

On va rechercher :

- L'existence de signes infectieux et les situations à hauts risques infectieux comme les ulcères cutanés, le sondage à demeure, le délabrement buccodentaire.
- Une affection néoplasique non contrôlée.
- Une insuffisance cardiaque non contrôlée.
- On vérifie que le carnet vaccinal est à jour notamment le vaccin anti grippal et anti pneumococcique.
- Une consultation dermatologique en fonction des facteurs de risques de carcinomes cutanés (phototype clair, expositions solaires répétées, puvathérapie).

Ce médicament doit être administré à l'hôpital, en raison du risque de réaction anaphylactique possible, après son administration intra veineuse. Il faut avoir à disposition des médicaments nécessaires au traitement des chocs anaphylactiques.

(7) Effets indésirables :

Les effets indésirables du basiliximab ont été étudiés dans différentes études randomisées en double aveugle et versus placebo. C'est-à-dire qu'une partie des patients recevait une bi- ou trithérapie (ciclosporine microémulsion + corticoïdes +/- azathioprine) sans basiliximab donc avec placebo et l'autre partie recevait le traitement par induction de basiliximab (2 doses de 20 mg espacées de 4 jours).

La fréquence des effets indésirables du groupe recevant le basiliximab n'a pas été significativement supérieure au groupe recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés (>20%) sont :

- Constipation
- infection urinaire
- douleurs
- nausées
- œdèmes
- hypertension
- anémie
- céphalées
- hyperkaliémie
- hypercholestérolémie
- complications post-opératoires
- prise de poids
- élévation de la créatine sanguine
- hypophosphatémie
- diarrhée
- et infections respiratoires hautes.

Il y a eu des réactions d'hypersensibilités rares (<0,1%) mais graves avec urticaires, prurit, hypotension artérielle, tachycardies, insuffisances cardiaques, bronchospasmes, œdèmes pulmonaires et insuffisances respiratoires.

Ces réactions d'hypersensibilités sont liées à la nature protéique du basiliximab et entraînent l'arrêt définitif du traitement (pas de seconde dose).

Il y a eu aussi de très rares réactions d'extravasations capillaires et syndromes de libération des cytokines.

Il semble qu'il n'y ait pas d'augmentation du risque de tumeurs malignes. A 5 ans, la fréquence des tumeurs malignes était identique dans le groupe placebo et le groupe ayant reçu le basiliximab.

Il en est de même pour l'augmentation du risque infectieux. La proportion globale des infections des patients traités par basiliximab ou par placebo était similaire.

(8) Interactions médicamenteuses :

Le basiliximab est une immunoglobuline non métabolisée, ainsi aucune interaction métabolique potentielle n'est à prévoir. Lors des études cliniques de mise sur le marché, le basiliximab a été associé avec d'autres médicaments usuellement utilisés lors de la transplantation d'organes, sans qu'aucune augmentation des effets indésirables ne soit détectée, laissant supposer qu'il n'y avait pas d'interférence entre ces médicaments. Les dits médicaments sont : la ciclosporine microémulsion, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, des antiviraux systémiques, des médicaments antibactériens et antifongiques, des analgésiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques et des diurétiques.

(9) Grossesse et allaitement :

Les femmes en âge de procréer doivent prendre une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par basiliximab et jusqu'à 16 semaines après l'arrêt du traitement.

Le SIMULECT® est contre-indiqué chez la femme enceinte en raison de l'absence de données concernant son utilisation chez la femme enceinte et de son caractère immunosuppresseur potentiellement dangereux pour la mère et l'enfant.

L'allaitement est contre-indiqué puisqu'aucune donnée chez l'animal ou chez l'homme ne permet de connaître l'excrétion du basiliximab dans le lait maternel.

(10) Contre-indications :

- Hypersensibilité au basiliximab ou à l'un des excipients (mannitol, glycine, phosphate mono potassique et di sodique anhydre).
- Grossesse et allaitement, en l'absence de données.

d) Anticorps monoclonaux dirigés contre CD80 et CD86

a. Bélatcept : NULOJIX® [44]

Le bélatcept est une protéine de fusion soluble produite sur des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Cette protéine de fusion est spécifique des récepteurs CD80 et CD86 présents sur les cellules présentatrices d'antigènes.

C'est un médicament sur liste I réservé à l'usage hospitalier.



(1) Formulation :

Le NULOJIX® existe sous forme de poudre pour solution pour perfusion dosée à 250 mg par flacon.

(2) Pharmacocinétique :

Les demi-vies d'élimination du bélatcept après plusieurs administrations de 5 mg et 10 mg sont respectivement de 8,2 et 9,8 jours.

(3) Mécanisme d'action :

Le second signal de costimulation d'activation des lymphocytes T vient renforcer le premier signal d'activation des lymphocytes. Il est dû, notamment, à l'interaction entre une molécule présente sur le lymphocyte T en activation : CD28 ; et deux molécules présentes sur la CPAg CD80 et CD86. Ce processus est régulé physiologiquement par une protéine CTLA4 dont la production est secondaire à l'activation des lymphocytes T.

Le bélatcept est une protéine de fusion CTLA4-Ig qui va se lier spécifiquement aux récepteurs CD80 et CD86 qui sont présents sur les cellules présentatrices d'antigènes. Cette fixation sur CD80 et CD86 par le bélatcept va empêcher la liaison du récepteur CD28 présent sur le lymphocyte T avec ces derniers. [40] Or, cette interaction qui constitue le signal 2 de costimulation de l'activation lymphocytaires est nécessaire à l'activation lymphocytaire sinon les lymphocytes rentrent en anergie.

(4) Indication :

NULOJIX® est utilisé en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique. A cette trithérapie il est recommandé d'ajouter une induction thérapeutique par un antagoniste des récepteurs de l'IL-2.

Le bélatcept n'a pas été étudié pour des patients présentant des titres de Panel Reactive Antibody (PRA) > 30% qui nécessitent une augmentation de l'immunosuppression.

(5) Posologie et mode d'administration :

Le traitement par NULOJIX® comporte deux phases : une phase d'induction et une phase d'entretien.

Le protocole usuellement utilisé est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 15: Protocoles d'utilisation du NULOJIX® [44].

Posologie de la phase initiale	Dose
Jour de la transplantation, avant celle-ci	10mg/kg
Jour 5, jour 14 et jour 28	10mg/kg
Fin des semaines 8 et 12 suivant la transplantation	10mg/kg
Posologie de la phase d'entretien	Dose
Toutes les 4 semaines \pm 3 jours, à partir de la fin de la semaine 16 suivant la transplantation	5mg/kg

L'administration de NULOJIX® doit se faire uniquement par voie intraveineuse sous forme de perfusion de 30 minutes.

La première perfusion se fera soit avant la transplantation ou pendant l'opération mais toujours avant la réalisation complète des anastomoses vasculaires du greffon.

(6) Surveillance thérapeutique :

Aucune surveillance thérapeutique de bélatacept n'est nécessaire après l'instauration du traitement.

(7) Bilan pré thérapeutique :

Avant d'initier le traitement chez le patient on doit vérifier l'absence de tuberculose par un test d'intra dermo réaction (IDR) et une radiographie pulmonaire et connaître le statut sérologique pour EBV.

(8) Précautions d'emploi :

En raison de l'augmentation de la sensibilité aux infections induites par la bélatacept et son association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, il est recommandé d'effectuer un traitement prophylactique vis-à-vis du cytomégalovirus pendant 3 mois et vis-à-vis des pneumonies à pneumocystose pendant 6 mois.

(9) Effets indésirables :

Il est difficile d'évaluer les effets indésirables des traitements d'induction du fait de leurs associations avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Néanmoins, l'étude de mise sur le marché comporte une évaluation à trois ans des effets indésirables liés à l'utilisation du bélatacept à faible et à forte doses.

Les effets indésirables les plus fréquents (20 % des cas) sont :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ou constipations ;
- Au niveau hématologique : anémie et leucopénie ;
- Œdèmes périphériques ;
- Hypertensions artérielles ;
- Infections des voies urinaires ;
- Fièvre, toux, céphalées ;
- Dysfonction du greffon et hypophosphatémie.

Comme la plupart des immunosuppresseurs, l'utilisation de bélatacept entraîne une augmentation du risque de développement de tumeurs bénignes et malignes, notamment des carcinomes spinocellulaires et papillomes cutanés, ainsi que des carcinomes basocellulaires et de syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV.

Ainsi, toutes tumeurs confondues, au terme de 3 ans de recul, le risque de développer un cancer était de 7,1% sous ciclosporine, 5,7% sous bélatacept faible dose et 8,6% sous bélatacept fort dosage. On notera que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de NULOJIX® préconise l'utilisation du protocole faible dosage et ne fait aucune mention du protocole fort dosage.

(10) *Interactions médicamenteuses :*

Le bélatacept étant une protéine de fusion, il ne devrait pas être métabolisé par le cytochrome P450 ou par les UDP-glucuronyltransférases (UGT). Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée pour le bélatacept.

Cependant, on observe une augmentation de 30 à 40 % de la biodisponibilité de l'acide mycophénolique lors de l'association avec le bélatacept, exposant ainsi à des effets indésirables doses-dépendants [48].

(11) *Grossesse et allaitement :*

On ne dispose pas de données suffisantes quant à l'utilisation du bélatacept chez la femme enceinte. Même si les études sur l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs sur le développement, la prudence est de mise et le bélatacept ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par bélatacept et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Si le bélatacept est bel et bien excrété dans le lait chez le rat, on ne sait pas ce qu'il en est chez la femme allaitante : ainsi l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par NULOJIX®.

(12) *Contre-indications :*

- Les patients transplantés séronégatifs ou de statut inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV), en raison d'une augmentation du risque de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD).
- Hypersensibilité au bélatacept ou à l'un de ces excipients (saccharose, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et phosphate mono sodique monohydraté).
- L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée.

C. Traitement immunosuppresseur d'entretien

a) Inhibiteurs de la synthèse de l'Il-2 (anticalcineurines)

a. Ciclosporine SANDIMMUN® NEORAL® [44]

La ciclosporine est un polypeptide cyclique lipophile de 11 acides aminés issus d'un champignon : *Tolypocladium inflatum*. Deux spécialités ont comme principe actif la ciclosporine : NEORAL® et SANDIMMUN®. Ce sont des médicaments sur liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois ; ils sont remboursés à 100% par la sécurité sociale.



(1) Formulation :

Le NEORAL® existe en capsules de 10, 25, 50 et 100mg et en solution buvable dosée à 100mg/ml. Le SANDIMMUN® existe en capsules de 25, 50 et 100mg et en solution buvable dosée à 100mg/ml.

Les deux formulations contiennent de l'éthanol en forte concentration pour solubiliser la ciclosporine, la forme NEORAL® contient également du propylène glycol et de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée.

(2) Pharmacocinétique :

Absorption :

SANDIMMUN® est la première présentation de la ciclosporine. C'est une solution huileuse ayant une biodisponibilité variable car son absorption est dépendante de la bile d'où d'importantes variabilités individuelles. [28] NEORAL® est une microémulsion ayant une meilleure biodisponibilité que SANDIMMUN® (20 à 50 % supérieure), son absorption est moins dépendante de la bile d'où de plus faibles variabilités individuelles.

Métabolisation : Par le cytochrome 3A4 d'où de potentielles interactions médicamenteuses.

Élimination : Son élimination est essentiellement biliaire (95%).

(3) Mécanisme d'action :

La reconnaissance antigénique par le lymphocyte T aboutit à une augmentation du calcium intracellulaire par l'intermédiaire d'une cascade intra cytoplasmique.

En l'absence de ciclosporine : Le calcium va se fixer à la calmoduline. Le complexe Ca^{2+} -calmoduline se fixe sur la calcineurine et induit son activation, ce qui a pour conséquence de déphosphoryler le facteur de transcription NFAT. Ce dernier migre dans le noyau et induit l'expression de nombreuses cytokines comme l'IL-2, IL-3, IL-4, l'interféron- γ , le TNF- α et le ligand CD-40L. Ces cytokines sont responsables de la prolifération lymphocytaire impliquée dans la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante [42].

En présence de ciclosporine : Après sa pénétration dans le lymphocyte T, la ciclosporine va se fixer sur une protéine spécifique de la famille des immunophilines : la cyclophiline [42]. Le

complexe ciclosporine-cyclophiline va se fixer sur la calcineurine et inhiber son activité sérine/thréonine Ca^{2+} dépendante qui est indispensable à la déphosphorylation de NFAT. Ainsi il n'y a pas de translocation nucléaire de NFAT ni de production d'IL-2, IL-3, IL-4, d'interféron- γ , de TNF- α et du ligand CD-40L qui sont essentiels à la prolifération lymphocytaire.

(4) Indication :

Ils sont indiqués dans la prévention du rejet de greffon et 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).

(5) Posologie et mode d'administration :

NEORAL® : La dose initiale de ciclosporine doit être comprise entre 6 et 15mg/kg/j et doit être administrée dans les 4 à 12 heures précédant la greffe rénale. Il y aura une décroissance progressive des doses jusqu'à la dose d'entretien qui se situe entre 2 et 6 mg/kg/jour en fonction des traitements associés (azathioprine, corticostéroïdes). La dose journalière est administrée en 2 prises séparées de 12h (par exemple 8h du matin et 20h du soir). Les capsules doivent être soit avalées intactes, soit mâchées avec un verre d'eau.

La solution buvable de NEORAL® doit être diluée juste avant administration dans un récipient en verre (proscrire le plastique) dans une boisson froide comme du chocolat, du lait, du jus de fruit à l'exception du jus de pamplemousse, de l'eau minérale gazeuse ou non.

SANDIMMUN® : Les modalités d'administration sont identiques à l'exception de la dose d'entretien qui est comprise entre 2 et 8 mg/kg/jour et l'autre différence est le fait que la suspension buvable ne doit pas être diluée dans l'eau.

(6) Surveillance thérapeutique :

Un suivi régulier de la tension artérielle doit être effectué tout au long de l'utilisation de la ciclosporine. S'il y a apparition d'une hypertension artérielle non contrôlée, malgré l'utilisation de traitement anti hypertenseur, cela impose l'arrêt du traitement.

En raison de sa toxicité rénale, un suivi régulier de la créatinine doit être effectué au cours du traitement sachant que l'élévation est dose dépendante et réversible.

Une surveillance hépatique doit être instaurée en raison de l'augmentation fréquente de la bilirubinémie et des concentrations sanguines des enzymes hépatiques.

La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique étroite avec d'importantes variabilités individuelles alors que les concentrations sanguines sont directement corrélées avec l'efficacité thérapeutique. Ceci rend indispensable un suivi thérapeutique pharmacologique [28].

Il existe trois modalités de surveillance des concentrations sanguines en ciclosporine qui s'effectuent préférentiellement sur du sang total prélevé sur tube EDTA [28].

- A C0 c'est-à-dire un dosage des concentrations résiduelles en ciclosporine.
- A C+2 qui correspond à un dosage 2 heures (+/-10 minutes) après la première prise journalière.
- Soit en déterminant l'ASC (aire sous la courbe) des concentrations par des prélèvements successifs ou par estimations bayésiennes.

Le suivi thérapeutique de la ciclosporine à C0 est la méthode la plus utilisée car elle est fiable et facile à expliquer au patient et aux personnels soignants. De plus, la plupart des études réalisées jusqu'en 2003 pour évaluer le risque de rejet étaient basées sur les concentrations à C0. Néanmoins, les valeurs cibles sont très variables d'un centre à l'autre. Deux raisons expliquent ces écarts, le délai après transplantation influant sur les valeurs cibles ainsi que les traitements immunosuppresseurs associés à la ciclosporine.

Si la détermination de l'ASC est la méthode de choix de suivi, elle est difficilement réalisable en pratique notamment de manière répétée puisqu'elle nécessite de nombreuses prises de sang.

Il est apparu que le prélèvement unique à la C2 était corrélé avec l'incidence du rejet aigu. Une conférence de consensus a tenté de déterminer les avantages, les cibles et les limites de l'utilisation de la C2 [42].

Deux chercheurs ont compilé les résultats de 29 études quant au bénéfice de l'utilisation de la C2 [42]. La conclusion de l'étude est que s'il existe des arguments théoriques en faveur d'une supériorité de la C2 par rapport à la C0, il n'existe pas de preuve clinique probante de sa supériorité.

Néanmoins, les C2 cibles déterminées par ce consensus sont très suivies, par exemple lors d'un traitement associant la ciclosporine, des stéroïdes, le mycophénolate mofétil et les anticorps anti CD25.

C2 cibles en ng/ml : (M = mois)

- M1-M3= 1000 à 1200
- M4-M6= 800 à 100
- >M6=600-800

Ainsi, en phase d'adaptation de posologie, les mesures à la C0 et C2 sont à utiliser de manière complémentaire, alors qu'en phase d'entretien une surveillance à la concentration résiduelle (C0) est plus facile à mettre en place et permet de détecter les éventuelles interactions médicamenteuses.

(7) Effets indésirables :

La néphrotoxicité est très fréquente sous ciclosporine. Elle est initialement réversible. La ciclosporine entraîne une vasoconstriction rénale dose dépendante ce qui engendre une dysfonction pré-rénale tout en préservant la fonction tubulaire. Cette insuffisance rénale aiguë est difficilement différenciable d'un rejet aigu sauf lors d'une biopsie rénale. Au long cours, cette néphrotoxicité devient quasi constante au bout de 10 ans de traitement et se traduit par une fibrose interstitielle rénale [28].

Du fait de la vasoconstriction rénale imputable à la ciclosporine, la capacité rénale d'élimination du sodium est altérée, ce qui entraîne une rétention hydrosodée responsable d'une hypertension artérielle, liée en partie à la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone.

Au niveau hépatique, la ciclosporine entraîne une élévation des enzymes hépatiques (TGO, TGP et phosphatases alcalines) et de la bilirubinémie, d'où le suivi hépatique régulier lors de l'utilisation de la ciclosporine.

Au niveau digestif, anorexie, nausées, vomissements, diarrhées et inconfort abdominal sont très fréquents.

Au niveau biologique, une hyperkaliémie peut survenir d'où un suivi biologique régulier au cours du traitement par ciclosporine.

Au niveau cosmétique, l'hypertrichose plus ou moins importante est quasi constante chez les patients et pose de gros problèmes d'observance surtout chez les sujets jeunes. Cette hypertrichose est plus marquée chez les personnes à pilosité sombre et chez les femmes. L'hypertrophie gingivale, certes, moins fréquente mais très handicapante, est favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et la prise associée d'inhibiteurs calciques, notamment la nifédipine [28].

Au niveau neurologique, des tremblements des extrémités, des paresthésies, des céphalées et insomnies sont fréquemment observés sous ciclosporine [28].

Comme avec les autres immunosuppresseurs utilisés en greffe rénale, des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés avec des fréquences et distributions similaires.

(8) Interactions médicamenteuses :

Addition des effets néphrotoxiques : La surveillance biologique rénale doit être renforcée en cas d'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre. Les médicaments concernés sont les produits de contrastes iodés, les aminosides, les antiviraux « ciclovars », l'amphotéricine B.

Addition du risque d'hyperkaliémie : Certains médicaments sont susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie d'autant plus importante s'ils sont associés à la ciclosporine. L'association avec de tels médicaments doit impliquer un suivi biologique plus fréquent. Les médicaments hyperkaliémisants sont notamment les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines.

Interactions pharmacocinétiques : La ciclosporine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Il en résulte deux types d'interactions pharmacocinétiques. Les inducteurs enzymatiques entraînent une diminution des concentrations circulantes avec un risque de rejet. Les inhibiteurs enzymatiques entraînent une augmentation des concentrations circulantes avec une majoration des effets indésirables potentiels.

Si l'association avec des inhibiteurs enzymatiques est nécessaire, il faudra effectuer des dosages rapprochés des concentrations en ciclosporine, un contrôle de la fonction rénale et faire une adaptation de posologie pendant et après l'arrêt de l'association.

Si l'association avec des inducteurs enzymatiques est nécessaire, il faudra effectuer une surveillance des concentrations plasmatiques en ciclosporine et effectuer une éventuelle augmentation de posologie.

Le tableau 16 regroupe les principaux inhibiteurs et inducteurs susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de ciclosporine [48].

Tableau 16: Les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques susceptibles de modifier les concentrations en ciclosporine [48].

	Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques
Contre-indiqué	Stiripentol, rosuvastatine	millepertuis, bosentan
Association déconseillée	érythromycine, amiodarone	orlistat, modafinil
Précaution d'emploi	Inhibiteurs calciques : nicardipine, vérapamil, danazol, macrolides, pristinamycine, acide fusidique, fluconazole, itraconazole, kétoconazole	antiépileptiques : (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), rifampicine

L'association de la ciclosporine avec les inhibiteurs de mTOR entraîne une majoration de l'effet néphrotoxique de la ciclosporine. De plus, la ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques de l'évérolimus et du sirolimus. Il faudra faire une adaptation de posologie de la ciclosporine, tout en renforçant le contrôle de la fonction rénale.

L'association avec le jus de pamplemousse est contre-indiquée car il entraîne une augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine.

Le tacrolimus et la ciclosporine ne doivent pas être utilisés ensemble, ils ont un mécanisme d'action très proche d'où un profil d'effets indésirables semblable, notamment au niveau de la toxicité rénale.

(9) Grossesse et allaitement [49] :

Si, après avis du prescripteur, le traitement par ciclosporine s'avère nécessaire, le traitement pourra être poursuivi quel que soit le terme de la grossesse. Les données concernant l'utilisation de la ciclosporine pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes.

Un risque accru infectieux materno-fœtale est fort probable en raison de l'immunosuppression induite par ce traitement sans qu'aucune atteinte rénale ne soit imputable à la ciclosporine.

L'allaitement est possible chez la femme traitée par NEORAL® ou SANDIMMUN®. La quantité que le nouveau-né est susceptible d'ingérer via le lait maternel est très faible, de l'ordre de 1% de la dose maternelle. Aucun événement particulier n'a été rapporté à ce jour chez les enfants allaités de mère traitée par NEORAL® ou SANDIMMUN®.

(10) Contre-indications :

- En cas d'hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'un de ses excipients.
- En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin.

b. Tacrolimus PROGRAF® ADVAGRAF® MODIGRAF® [44] :

Le tacrolimus est une lactone isolée de *Streptomyces tsukubaensis*, c'est un antibiotique de la famille des macrolides. Il existe trois spécialités ayant pour principe actif le tacrolimus : PROGRAF®, ADVAGRAF®, MODIGRAF®. Le tacrolimus est un anticalcineurine tout comme la ciclosporine.

Les trois spécialités sont des médicaments sur liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois. Leur prise en charge est assurée à 100 % par la sécurité sociale.



(1) Formulation :

Le PROGRAF® existe en gélules de 0,5 – 1 – 5 mg ainsi qu'en solution pour perfusion dosée à 5mg/ml.

L'ADVAGRAF® existe en gélules à libération prolongées de 0,5 – 1 – 3 – 5 mg.

Le MODIGRAF® existe en sachet-dose de 0,2 et 1 mg.

Toutes les formulations contiennent du lactose et les gélules de PROGRAF® et ADVAGRAF® contiennent de la lécithine de soja.

(2) Pharmacocinétique :

Absorption :

La biodisponibilité moyenne quelle que soit la spécialité est de 20 à 25 % avec de très importantes variations inter- et intra-individuelles [28]. L'absorption est indépendante de la bile. La vitesse et le taux d'absorption sont augmentés à jeun mais sont réduits en présence d'aliments. Ces effets sont plus prononcés en présence d'un repas riche en graisses et d'une moindre mesure lors d'un repas riche en hydrate de carbone.

Métabolisation :

Le tacrolimus est largement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 au niveau de la paroi intestinale et du foie.

Élimination :

Elle est essentiellement biliaire (98%) et moins de 1% est retrouvé sous forme inchangée dans les urines.

(3) Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine et le tacrolimus, ont le même mécanisme d'action, à l'exception de leurs cibles d'action cellulaires. Les inhibiteurs de la calcineurine, pour exercer leurs actions pharmacologiques, vont se fixer sur une cible protéique de la famille des immunophilines. Si la ciclosporine se fixe sur la cyclophiline, le tacrolimus, quant à lui se fixe sur FK binding protéine 12 (FKBP12) [42]. Le complexe FKBP12-tacrolimus va se fixer à la calcineurine et inhiber son activité sérine/thréonine Ca^{2+} dépendante qui est essentielle à la déphosphorylation de NFAT [28]. Par conséquent il n'y a pas de translocation nucléaire de NFAT ni de production d'IL-2, IL-3, IL-4, d'interféron- γ , de TNF- α et de ligand CD-40L qui sont essentiels à la prolifération lymphocytaire. Le mécanisme d'action cellulaire du tacrolimus et ciclosporine est schématisé dans la figure 18.

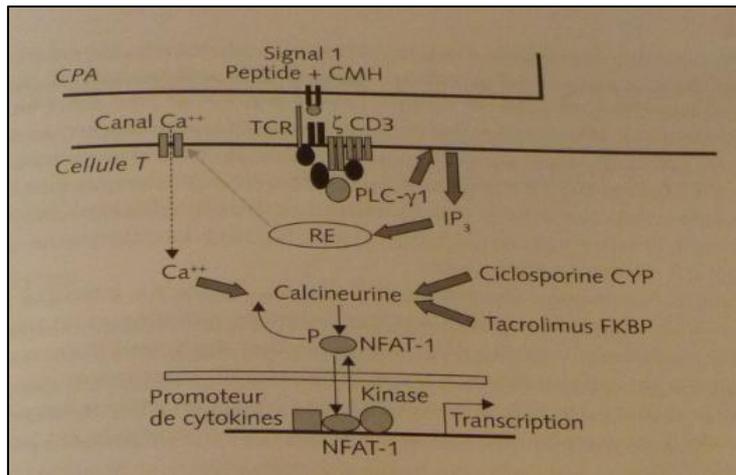


Figure 18: Mécanismes d'actions de la ciclosporine et du tacrolimus [28].

(4) Indication :

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

(5) Posologie et mode d'administration :

Quelle que soit sa galénique, le tacrolimus doit être administré soit 1 heure avant un repas soit 2 à 3 heures après pour une absorption maximale. Il convient de rappeler au patient de ne pas avaler le déssiccant qui est dans le blister thermoformé. Les gélules doivent toujours être avalées avec un verre d'eau immédiatement après les avoir sorties du blister et les sachets-dose doivent être dilués dans de l'eau.

PROGRAF® :

En prévention du rejet de greffon chez l'adulte, le traitement par PROGRAF® débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour en deux prises séparées idéalement de 12 heures. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, on utilisera la forme intraveineuse en perfusion continue à la dose de 0,05-0,10 mg/kg/jour.

En prévention du rejet de greffon chez l'enfant, le traitement par PROGRAF® débutera à 0,30 mg/kg/jour en deux prises séparées de 12 heures ou en perfusion continue sur 24 heures à la dose de 0,075-0,100 mg/kg/jour.

Le traitement doit être débuté 24 heures au plus tard après la transplantation rénale.

ADVAGRAF® :

En prévention du rejet de greffon, le traitement par ADVAGRAF® débutera à 0,2-0,3 mg/kg/jour en une prise par jour le matin.

Cas de la substitution par ADVAGRAF® des patients sous PROGRAF® :

Cette substitution se fera sur la base de 1 mg d'ADVAGRAF® pour 1 mg de PROGRAF®. Il faudra surveiller les concentrations résiduelles de tacrolimus dans les deux semaines suivant le switch.

Cas de la substitution de la ciclosporine par le tacrolimus :

L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus est à éviter en raison de la toxicité néphrologique cumulative de ces deux médicaments. Il faudra instaurer le tacrolimus 12 à 24 heures après l'arrêt de la ciclosporine. Bien évidemment une surveillance accrue est nécessaire lors de ce protocole de substitution. Une surveillance étroite de la ciclosporinémie doit être poursuivie même après son arrêt car la clairance de la ciclosporine peut être modifiée.

MODIGRAF® :

En prévention du rejet de greffon chez l'adulte, le traitement par MODIGRAF® commencera 24 heures après la transplantation rénale à la dose de 0,20-0,30 mg/kg/jour en deux prises séparées idéalement de 12 heures.

En prévention du rejet de greffon chez l'enfant, le traitement par MODIGRAF® débutera à 0,30 mg/kg/jour en deux prises séparées de 12 heures

Cas de la substitution entre PROGRAF® et MODIGRAF® :

De manière générale cette substitution se fera sur la base 1 mg ancienne forme pour 1 mg nouvelle forme avec une surveillance thérapeutique étroite lors des deux semaines suivantes de la substitution.

(6) Surveillance thérapeutique :

Une surveillance intensive doit être effectuée dans la période post transplantation immédiate.

- Une surveillance régulière de la tension artérielle est nécessaire au cours du traitement par tacrolimus pour dépister toute hypertension artérielle iatrogène. Elle est d'abord très rapprochée puis mensuelle en cas de traitement au long cours.
- Un suivi cardiaque par électrocardiogramme (ECG) est instauré en raison de la toxicité cardiaque du tacrolimus, notamment des tachycardies et des coronaropathies ischémiques.
- Un suivi régulier de la créatinine doit être effectué au cours du traitement en raison de la néphrotoxicité du tacrolimus.
- Une surveillance hépatique est réalisée en raison de fréquentes augmentations des enzymes hépatiques, de cholestases, d'ictères.
- Une surveillance hématologique stricte est nécessaire en raison de la toxicité hématologique et de l'effet immunosuppresseur du tacrolimus.

- La surveillance des électrolytes est à réaliser fréquemment, notamment la kaliémie, la magnésémie, la phosphatémie, la calcémie, natrémie.
- Il est conseillé de réaliser un bilan neurologique et visuel régulier en raison de fréquents troubles de la vision.

Le tacrolimus fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite avec des variabilités individuelles non négligeables. De plus, les concentrations sanguines sont corrélées avec l'efficacité thérapeutique, rendant ainsi indispensable le suivi thérapeutique pharmacologique [28].

Le suivi thérapeutique du tacrolimus s'effectue essentiellement sur les concentrations résiduelles en tacrolimus C₀. C'est-à-dire que la mesure est effectuée 24 heures après la dernière prise d'ADVAGRAF® ou 12 heures après la dernière prise de PROGRAF® et MODIGRAF® autrement dit juste avant la nouvelle prise de tacrolimus. La mesure s'effectue sur un prélèvement sanguin sur un tube EDTA. Une conférence de consensus a proposé des concentrations résiduelles cibles en fonction de différents protocoles immunosuppresseurs [28]. Les valeurs cibles sont regroupées dans le tableau 17 :

Tableau 17: Les valeurs cibles de différents protocoles d'immunosuppresseurs [28].

Délai post greffe en mois	TRITHERAPIES			MMF / minimisation des stéroïdes	Inhibiteur de mTOR
	Sans induction	Anti IL-2R	Anticorps polyclonaux		
0-3	10-15	3-7	5-10/10-15	10-15	3-7
3-12	5-15	3-7	5-10/10-15	8-12	3-7
>12	5-10	3-7	5-10/8-12	5-10	3-7

Légende :

- les concentrations sont exprimées en ng/ml ;
- Anti IL-2R : anticorps monoclonaux anti-CD25 ;
- MMF : mycophénolate mofétil.

La surveillance thérapeutique peut être aussi effectuée par le suivi de l'ASC. Même s'il semble que ce suivi évite le risque de surexposition à ce médicament le vrai frein à son utilisation reste la nécessité de nombreux prélèvements sanguins [28]. Les auteurs de l'étude ont défini des valeurs cibles comprises entre 175 et 250 ng.h/ml au cours des six premières semaines, puis de 125 ng.h/ml après cette période.

(7) Effets indésirables :

De nombreux effets indésirables sont communs aux anticalcineurines.

La néphrotoxicité du tacrolimus a exactement la même cause que celle induite par la ciclosporine mais elle est légèrement moins fréquente. Elle est due à une vasoconstriction

rénale dose dépendante, initialement réversible, entraînant une dysfonction pré-rénale tout en conservant la fonction tubulaire.

Cette vasoconstriction rénale diminue la capacité rénale d'élimination du sodium et entraîne une rétention hydrosodée conduisant à des hypertensions artérielles en partie causées par une stimulation du système rénine angiotensine aldostérone. D'où la nécessité de suivre la tension artérielle de manière régulière.

Au niveau cardiaque, on remarque de fréquentes tachycardies et coronaropathies ischémiques nécessitant un suivi régulier de la fonction cardiaque par des ECG.

Au niveau hématologique, anémies, leucopénies, thrombocytopenies, leucocytoses et anomalies érythrocytaires sont fréquentes lors du traitement par tacrolimus. D'où un suivi des constantes hématologiques et parfois des adaptations posologiques selon les résultats.

Au niveau hépatique, cholestases, ictères, anomalies des enzymes et de la fonction hépatique ainsi que des lésions hépatocellulaires et hépatites sont fréquentes sous tacrolimus et justifient un suivi de la fonction hépatique.

Au niveau gastro-intestinal, diarrhées et nausées sont très fréquentes.

Au niveau du système nerveux, tremblements et céphalées sont très fréquents.

Au niveau oculaire, vision trouble, photophobie et troubles oculaires sont fréquents et imposent un suivi oculaire.

Au niveau du métabolisme, on note de très fréquentes hyperglycémies induites par le tacrolimus pouvant aller jusqu'au diabète de novo nécessitant le recours à l'insulinothérapie.

Au niveau cosmétique, prurit, rash, acné, hypersudation et alopécie sont fréquents sous tacrolimus.

Au niveau pulmonaire, on note de fréquentes dyspnées, toux, pharyngite et affections du parenchyme pulmonaire.

Au niveau hydro électrolytique, on retrouve de très fréquentes hyperkaliémies imposant une surveillance particulière du potassium et de fréquentes hypomagnésémies, hypophosphatémies, hypocalcémies, hyponatrémies, hyper uricémies d'où une surveillance du bilan électrolytique régulier.

Au niveau général, le tacrolimus entraîne fréquemment une asthénie, des insomnies, une prise de poids, de l'anxiété et des dépressions ainsi que des vertiges et une confusion mentale.

Comme avec les autres immunosuppresseurs, il y a augmentation du risque vis-à-vis des infections qu'elles soient virales, fongiques ou bactériennes ainsi qu'une augmentation de la fréquence du développement de tumeurs malignes ou bénignes, notamment des cancers cutanés. Leur prévention repose sur l'application systématique d'écran total lors de l'exposition solaire et le port de vêtements couvrants ainsi que l'éviction des UV pour le bronzage.

(8) Interactions médicamenteuses :

Addition des effets néphrotoxiques : L'administration concomitante de tacrolimus avec des médicaments connus pour leur potentiel néphrotoxique doit être évitée. Une surveillance biologique rénale doit être renforcée en cas de nécessité d'utilisation. Les médicaments concernés sont les produits de contrastes iodés, les aminosides, les antiviraux « ciclovirs », l'amphotéricine B, les AINS, les inhibiteurs de la gyrase et le BACTRIM® [48].

Addition du risque d'hyperkaliémie : Certains médicaments sont susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie d'autant plus importante qu'ils sont associés au tacrolimus. L'association avec de tels médicaments doit être évitée si possible ou impliquer un suivi biologique plus fréquent. Les médicaments hyperkaliémians sont notamment les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémians (amiloride, triamterène, spironolactone), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les héparines [48].

Interactions pharmacocinétiques : Le tacrolimus étant métabolisé par le cytochrome P450 3A4 il y a potentiellement deux types d'interactions pharmacocinétiques. Les inducteurs enzymatiques entraînent une diminution des concentrations circulantes avec un risque de rejet. Les inhibiteurs enzymatiques entraînent une augmentation des concentrations circulantes avec une majoration des effets indésirables potentiels.

Inhibitions enzymatiques :

Il existe des interactions fortes avec les antifongiques azolés (kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole), avec l'érythromycine et les inhibiteurs de protéase du VIH. Il faut éviter ces associations si possible. Dans le cas contraire, il faudra diminuer la posologie de tacrolimus et effectuer une surveillance rapprochée des concentrations résiduelles en tacrolimus.

Des interactions plus faibles sont observées avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, le danazol, l'éthinylestradiol et l'oméprazole. Elles nécessitent comme précaution d'emploi une surveillance plus fréquente des concentrations résiduelles en tacrolimus de manière à pouvoir effectuer des adaptations posologiques si nécessaire dans les plus brefs délais.

L'association avec le jus de pamplemousse est contre-indiquée, elle entraîne une augmentation de la biodisponibilité du tacrolimus.

Inductions enzymatiques :

Il existe des interactions fortes avec la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis. De telles interactions sont à éviter. Si elles sont nécessaires, il faudra augmenter la posologie de tacrolimus en association avec une surveillance thérapeutique étroite des concentrations résiduelles.

D'autres interactions significatives sont probables avec le phénobarbital, de fortes doses de corticoïdes dans le cadre du traitement de rejet aigu du greffon, la carbamazépine, le métamizole, l'isoniazide.

Effets du tacrolimus sur le métabolisme d'autres médicaments : Le tacrolimus est un inhibiteur de cytochrome P450 3A4. L'utilisation simultanée de tacrolimus et de médicaments métabolisés par le cytochrome 3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations de ces derniers et ainsi augmenter les effets indésirables potentiels des médicaments associés au tacrolimus.

L'association du tacrolimus avec la ciclosporine entraîne une augmentation de la demi-vie de la ciclosporine et expose à un risque accru de néphrotoxicité. Le tacrolimus augmente les concentrations des contraceptifs oraux et de la phénytoïne.

La liste des médicaments métabolisés par le cytochrome 3A4 est dans l'annexe 2.

(9) Grossesse et allaitement [50]:

Le tacrolimus est envisageable chez la femme enceinte si aucune alternative plus sûre n'existe. Cependant du fait de l'exposition au tacrolimus et de son effet immunosuppresseur, il y a un risque accru d'infection materno-fœtale, notamment à CMV.

Si le traitement est poursuivi aux termes de la grossesse une surveillance particulière de la fonction rénale a lieu pendant celle-ci. L'équipe de maternité doit être informée de ce traitement pour vérifier la kaliémie du nouveau-né à la naissance.

L'allaitement peut être envisagé lorsque la mère est sous tacrolimus. D'après un calcul réalisé sur un petit effectif, l'enfant reçoit une dose en mg/kg égale à 1% de la dose maternelle sans qu'aucun évènement particulier ne soit décelé chez le nouveau-né.

(10) Contre-indications :

- Hypersensibilité au tacrolimus, à d'autres macrolides ou à l'un des excipients.
- Pour la solution à diluer pour perfusion, en cas d'hypersensibilité à l'un des excipients, en particulier l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée ou à des composés analogues.

b) Inhibiteurs du signal 2 de costimulation (corticoïdes)

a. Les corticoïdes [44]:

Dès les débuts de la transplantation rénale, les corticoïdes ont fait partie des traitements de rejet aigu. Dans les années 1960, Goodwin et Mims [51] ont utilisé les corticoïdes pour inverser le rejet aigu chez un donneur greffé rénal. En 1963, Starzl et Marchioro [51] ont confirmé l'effet miracle des corticoïdes en transplantation rénale.

S'ensuit, depuis les 50 dernières années, l'utilisation des corticoïdes de manière quasi systématique dans les protocoles d'immunosuppression visant à prévenir le rejet de greffe rénale qu'il soit aigu ou chronique.

Les corticoïdes sont des médicaments sur liste I remboursés à 65% ou à 100% dans le cadre d'une affection longue durée par la sécurité sociale. Leur prescription peut être effectuée par un médecin généraliste.

(1) Formulation :

Les principaux corticoïdes utilisés en transplantation sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

La prednisone CORTANCYL® existe en comprimés de 1 - 5 - 20 mg.

La prednisolone SOLUPRED® existe en comprimés orodispersibles et effervescents de 5 et 20 mg ainsi qu'en solution buvable dosée à 1mg/ml.

La méthylprednisolone SOLUMEDROL® existe en solution injectable de 20 – 40 – 120 mg en ville et en solution injectable de 500 et 1000 mg à l'hôpital.

(2) Pharmacocinétique :

L'absorption des corticoïdes est rapide, la demi-vie plasmatique de la prednisone est de 3,4 à 3,8 heures et celle de la prednisolone est de 2,5 à 3,5 heures alors que leurs demi-vies biologiques sont de 18 à 36 heures ce qui explique leur prise unique journalière.

Le métabolisme des corticoïdes est hépatique. Par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4, la prednisone est transformée en prednisolone.

Leur élimination est urinaire par sulfo- et glucuro-conjugaison.

(3) Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes étant solubles, ils traversent les membranes cytoplasmiques et se fixent sur le récepteur soluble des glucocorticoïdes (GR), ce qui a pour effet de l'activer par dissociation de protéines de chocs thermiques (HSP) [52]. Cette activation se traduit par la migration du complexe glucocorticoïde-GR dans le noyau où il va agir de trois manières différentes.

Le complexe glucocorticoïde-GR agit directement sur des facteurs de transcription. Il va se fixer sur la sous unité Jun de AP-1 et la sous-unité p65 de NF- κ B [37]. Cette fixation a pour conséquence de les inactiver. Or AP-1 et NF- κ B sont normalement responsables de la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et TNF ainsi que des molécules d'adhérences comme ICAM-1 et VCAM-1.

Le complexe glucocorticoïde-GR peut agir en se fixant sur les GRE (glucocorticoids responsive elements) qui sont des sites spécifiques de l'ADN. Ce complexe fixé sur l'ADN va alors jouer le rôle de facteur de transcription positif ou négatif. Il va donc entraîner la trans-activation et la trans-répression de nombreux gènes [53].

Par exemple, le complexe ainsi formé sur l'ADN peut augmenter la transcription du gène de la lipocortine ou annexine-1 qui vont inhiber la phospholipase A2 (PLA2) ce qui va empêcher toute la cascade de l'inflammation par diminution de la synthèse d'acide arachidonique, de prostaglandines, de thromboxane A2 et de leucotriènes [53].

Le complexe peut aussi augmenter la transcription d'I- κ B qui est un inhibiteur du facteur de transcription NF- κ B renforçant l'action obtenue par fixation directe du complexe glucocorticoïde-GR sur la sous unité p65 de NF- κ B [53].

L'ensemble des conséquences anti-inflammatoires et immunodépessives des corticoïdes est regroupé dans le tableau 18 [28].

Tableau 18 : Les effets immunologiques et anti-inflammatoires des corticoïdes [18].

Effets intracellulaires transcriptionnels	Inhibition de gènes pro-inflammatoires IL-1 α et β . Activation de gènes anti-inflammatoires I- κ B et IL-10. Inhibition de la synthèse de nombreuses cytokines par blocage des facteurs de transcription AP-1 et NF- κ B.
Effets sur le trafic leucocytaire	Réduction de l'adhésion leucocytaire endothéliale par diminution de l'expression de molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1. Diminution de la migration leucocytaire sur le site de l'inflammation, leucocytose. Diminution de l'accumulation macrophagique tissulaire et du nombre de lymphocytes T circulants.
Effets sur l'immunité innée	Diminution de la présentation antigénique et de l'expression des molécules HLA de classe II. Inhibition de la phagocytose macrophagique.
Effets sur l'immunité adaptative	Déviation immune vers un profil cytokinique Th2 par diminution de la synthèse d'IL-12. Diminution du nombre de cellules dendritiques circulantes. Déplétion des cellules T circulantes par inhibition du signal IL-2 et par diminution de la recirculation à partir des tissus lymphoïdes et effet pro-apoptotique.

(4) Indication :

Les corticoïdes sont utilisés en prophylaxie du rejet de greffe rénale ainsi que dans le traitement du rejet de greffe.

(5) Posologie et mode d'administration :

Il est difficile de donner des posologies de corticoïdes en transplantation rénale du fait de la multiplicité des protocoles d'immunosuppression.

En prévention du rejet aigu de greffe rénale :

La dose initiale lors de la transplantation est donnée sous forme de méthylprednisolone SOLUPRED® à une dose comprise entre 2 et 10 mg/kg/jour.

Ensuite la corticothérapie s'effectue par voie orale avec la prednisone ou la prednisolone à la dose de 0,5 à 2 mg/kg/jour le matin en une seule prise avec une diminution progressive par palier de 2,5 mg par quinzaine [54].

En traitement curatif du rejet aigu de greffe rénale :

Traditionnellement il y a deux méthodes de traitement du rejet aigu par corticoïdes [28]:

- Soit on utilise la voie injectable avec le SOLUMEDROL® à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour correspondant à 100 à 500 mg/jour pendant 3 à 5 jours. Puis on recommence les corticoïdes à la même posologie d'avant rejet.
- Soit on utilise de fortes doses de corticoïdes par voie orale, de l'ordre de 200 à 300 mg sur 3 jours puis un retour aux doses habituelles de corticoïdes sur quelques jours.

(6) Surveillance thérapeutique :

En cas de bolus de corticoïdes utilisés dans le traitement du rejet aigu :

Un monitoring cardiaque constant, une surveillance régulière de la kaliémie et de la glycémie ainsi que de la tension artérielle sont pratiqués.

En cas d'utilisation à long terme des corticoïdes :

A chaque visite chez le médecin, celui se doit de vérifier :

- La prise de poids et la présence d'œdème témoignant de la rétention hydrosodée.
- La tension artérielle.
- L'état cutané.

Au niveau biologique il convient de surveiller :

- La glycémie et les lipides sanguins
- L'évolution du ionogramme sanguin notamment la kaliémie.
- La créatinine.

Enfin une ostéodensitométrie annuelle, afin de dépister une ostéoporose cortico-induite et un bilan ophtalmique biannuel ou annuel sont recommandés pour le dépistage des cataractes, glaucomes cortisoniques et de toute baisse d'acuité visuelle.

(7) Effets indésirables :

Liés aux bolus de corticoïdes utilisés dans le traitement du rejet aigu :

On observe quelques cas de réactions anaphylactiques ainsi que des manifestations cardiovasculaires à titre de tachycardie ou bradycardie ainsi que des cas d'arythmie cardiaque ou d'arrêt cardiaque.

L'hypertension artérielle est présente dans 2 à 10 % des cas et elle est le plus souvent transitoire [55].

Le risque infectieux est majeur, il représente 2 à 3 % des cas. Il est lié à la fois à l'état du patient et aux traitements immunosuppresseurs associés [55].

Ces effets indésirables justifient un monitoring cardiaque important et donc rendent nécessaire l'hospitalisation.

On observe plus fréquemment des effets indésirables bénins mais plus fréquents.

- Au niveau hydro électrolytique, on observe une hypokaliémie, qui est le désordre métabolique le plus grave, une alcalose métabolique et une rétention hydrosodée [55].

On observe des troubles mineurs durant la perfusion et qui régressent en quelques heures :

- Insomnies, excitations, euphories ;
- Des vertiges et céphalées ;
- Un goût métallique dans la bouche ;
- Hyperglycémies.

Liés à l'utilisation à long terme des corticoïdes :

La liste des effets indésirables liés à l'utilisation au long cours des corticoïdes est impressionnante même si leur imputabilité n'est pas toujours évidente puisque les patients transplantés peuvent présenter une ou plusieurs comorbidités et avoir des traitements immunosuppresseurs avec des toxicités communes. La minimisation des doses quotidiennes de corticoïdes en transplantation rénale a permis de diminuer la fréquence des effets secondaires.

Au niveau cardiovasculaire, on observe des hypertensions artérielles qui sont majorées par la prise d'anticalcineurines. Il existe une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires (AVC, accidents ischémiques transitoires) à cause de l'athérosclérose ainsi que des insuffisances cardiaques et arythmies par augmentation de la rétention hydrosodée.

Au niveau du système immunitaire, l'état d'immunodépression induit par les corticoïdes rend le sujet plus sensible aux infections virales, bactériennes, parasitaires et mycosiques.

Au niveau gastro-intestinal, ulcère gastroduodéal, gastrite et hémorragie digestive sont courants sous corticoïdes, nécessitant la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons et/ou de topiques gastro-intestinaux.

Au niveau osseux, l'incidence de l'ostéoporose est un peu augmentée avec de faibles doses quotidiennes et ce risque peut être prévenu par la prise de vitamine D, de calcium et/ou de biphosphonates [28].

Au niveau endocrinien, les corticoïdes ont un effet diabétogène propre qui est accru par la prise d'inhibiteurs de calcineurine (davantage le tacrolimus que la ciclosporine) [28]. Hyperlipidémie et, en particulier, hypercholestérolémie et ne sont pas rares si la ciclosporine est associée.

Au niveau général, l'obésité est due à la stimulation de l'appétit et l'augmentation du seuil de satiété. Ce phénomène s'accompagne d'une modification de la répartition corporelle des graisses. On note aussi une amyotrophie et une myopathie cortisonique touchant les quatre membres au niveau proximal mais elles sont très rares en cas d'administration de faibles doses au long cours.

Au niveau dermatologique, on observe de fréquentes modifications de la peau (atrophie cutanée, fragilité, purpura, acné et vergeture) au long cours, exacerbées par l'exposition solaire. On observe aussi une alopecie qui est un effet commun avec le tacrolimus et une hypertrichose qui est commune avec la ciclosporine. De rares faciès cushingoides sont encore observés avec de fortes doses au long cours mais ils sont moins marqués avec de faibles doses quotidiennes, utilisées dans les nouveaux protocoles d'immunosuppressions [28].

Enfin au niveau neuropsychique, on observe au long cours des dépressions, des troubles du sommeil, notamment des insomnies, et parfois des pertes de mémoire.

(8) Interactions médicamenteuses :

Les corticoïdes sont métabolisés au niveau hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, ce qui entraîne un risque d'interactions médicamenteuses par induction ou inhibition enzymatiques.

Addition des effets indésirables :

Il y a addition du risque d'hypokaliémie si l'on associe les corticoïdes avec des médicaments hypokaliémisants. Si une telle association est nécessaire, une surveillance étroite de la kaliémie doit être instaurée. Les principaux médicaments hyperkaliémisants sont :

- Les diurétiques hypokaliémisants comme les diurétiques de l'anse, les thiazidiques et l'acétazolamide, qui augmentent les pertes urinaires en potassium.
- Les laxatifs, notamment stimulants, comme le bisacodyl DULCOLAX®, le docusate sodique JAMYLENE®, la magnésie hydratée LUBENTYL® et les sennosides qui

sont présents dans de nombreuses spécialités de conseils et autres tisanes disponibles en parapharmacie et qui augmentent les pertes digestives en potassium.

- Avec l'amphotéricine B en intraveineuse et le tétracosactide SYNACTHENE®.

Il y a addition du risque d'hyperglycémie si l'on associe les corticoïdes avec des médicaments hyperglycémiant. Une surveillance étroite de la glycémie doit être entreprise en cas d'association. Les principaux médicaments hyperglycémiant sont :

- Des immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus.
- Les neuroleptiques, les diurétiques thiazidiques et de l'anse, les inhibiteurs de protéase du VIH, les hormones thyroïdiennes et les bêta-2-stimulants.

Il y a une augmentation de la glycémie lorsque l'insuline, la metformine ou des sulfamides hypoglycémiant sont associés à des corticoïdes, puisque ces derniers diminuent la tolérance au glucose. Toute association doit entraîner une surveillance accrue de la glycémie et de potentielles adaptations posologiques du traitement antidiabétique.

Les corticoïdes induisent une hypokaliémie. Cette hypokaliémie est un facteur de risque de torsade de pointe. L'association de corticoïdes avec des médicaments hypokaliémiant (précédemment cités), avec des médicaments allongeant l'espace QT et bradycardisant augmente le risque de torsade de pointe.

➤ Médicaments allongeant l'espace QT :

- Les antiarythmiques de classe Ia et III ;
- Les neuroleptiques y compris la dompéridone ;
- Le cisapride et les sétrons ;
- Les macrolides surtout érythromycine en IV et la spiramycine IV ;
- Une fluoroquinolone : la moxifloxacine ;
- Certains antihistaminiques H1, comme la mizolastine et l'ébastine ;
- Certains antidépresseurs, comme la venlafaxine et le citalopram ;
- Des antifongiques comme le fluconazole, le posaconazole et le voriconazole.

➤ Médicaments bradycardisant :

- Les bêtabloquant et les antiarythmiques de classe Ia et III.
- Certains inhibiteurs calciques et antihypertenseurs centraux comme la clonidine et la rilménidine.
- Les anticholinéstatiques : le donépézil, la galantamine, la rivastigmine, la néostigmine, la pyridostigmine et la pilocarpine.

Toute association de corticoïdes avec un médicament torsadogène doit être précédée de la correction de toute hypokaliémie préexistante et d'un suivi clinique, électrolytique et électrocardiographique.

Interactions pharmacocinétiques :

Induction enzymatique :

Les inducteurs enzymatiques vont entraîner une diminution des concentrations circulantes en corticoïdes et donc réduire leur efficacité exposant à un risque de rejet aigu. Les principaux inducteurs enzymatiques sont :

- Les antiépileptiques : la carbamazépine, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la phénytoïne, primidone et le rufinamide.
- Des antibactériens : la rifampicine et la rifabutine.
- Le millepertuis et des antirétroviraux (l'éfavirenz, l'étravirine, le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine et le ritonavir).

Inhibition enzymatique :

Les inhibiteurs enzymatiques vont entraîner une augmentation des concentrations circulantes en corticoïdes et donc favoriser le risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes. La liste complète des médicaments inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 est à l'annexe 2. Les principales interactions ont lieu avec :

- La plupart des macrolides sauf la spiramycine.
- Des médicaments cardiovasculaires : l'amiodarone, la dronédarone, le diltiazem, le vérapamil, la ranolazine.
- Des antifongiques azolés : le fluconazole, le miconazole, le posaconazole, le voriconazole.
- Le jus de pamplemousse, la cimétidine, le bicalutamide.

Interactions pharmacodynamiques :

Il y a une diminution de l'absorption digestive des corticoïdes en cas de prise concomitante avec des topiques gastro-intestinaux, des antiacides et du charbon activé. Il faut prendre ces derniers deux heures au moins après la prise matinale des corticoïdes.

(9) Grossesse et allaitement [56]:

Les corticoïdes peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse notamment dans l'indication de la transplantation rénale. Les données sont nombreuses et rassurantes quant aux risques malformatifs liés à l'utilisation des corticoïdes au cours de la grossesse.

En cas de traitement tout au long de la grossesse, ce qui est probable en cas de transplantation rénale, un risque de retard de croissance intra-utérin et de faible poids de naissance est signalé. Néanmoins le rôle propre de la maladie ne peut être exclu.

Il est justifié d'observer une période de surveillance particulière après la naissance du nouveau-né avec une évaluation précise du poids, de la diurèse et de la fonction surrénalienne.

En cas de traitement chronique, l'allaitement est possible peu importe la dose de corticoïde mais avec quelques précautions particulières. La quantité de corticoïdes absorbée par le nouveau-né à travers le lait maternel est faible ; elle représente environ 4% de la dose maternelle. Le pic de concentration de corticoïdes dans le lait a lieu 1 à 2 heures après la prise maternelle et les concentrations deviennent négligeables 4 heures après la prise de corticoïdes.

Ainsi, en cas de traitement chronique à des doses inférieures à 50 mg/j, l'allaitement est possible sans modalité particulière et il est conseillé d'attendre 4 heures entre la prise de corticoïdes et la tétée pour les traitements chroniques avec des doses supérieures à 50 mg/j.

(10) Contre-indications :

Il n'existe aucune contre-indication absolue en cas de corticothérapie d'indication vitale. Les contre-indications sont :

- Hypersensibilité à la prednisone, prednisolone, méthylprednisolone ou à l'un des excipients.
- Tout état infectieux non contrôlé ou viroses en évolution (hépatite, herpès, varicelle et zona).
- Etats psychotiques non contrôlés par un traitement.
- Vaccins vivants.
- Pour les comprimés orodispersibles : la phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartame.

c) Inhibiteurs de la mTOR

a. Évérolimus : CERTICAN® et Sirolimus RAPAMUNE® [44] :

(1) Origine :

Ces deux médicaments font partie de la famille des inhibiteurs de mTOR. L'évérolimus et le sirolimus sont des molécules de la famille des macrolides. Elles ont été découvertes chez une bactérie *Streptomyces hygroscopicus*, présente dans le sol de l'île de Pâques en 1975. Développées initialement comme antifongiques, leurs propriétés immunosuppressives ont été rapportées en 1977 [28].

Ce sont des médicaments sur liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois, remboursés à 100% par la sécurité sociale.



(2) Formulation :

Le CERTICAN® existe sous forme de comprimés dosés à 0.25mg, 0.50mg et 0.75mg ou en comprimés dispersibles aux dosages 0.1mg et 0.25mg.

La RAPAMUNE® existe sous forme de comprimés enrobés de 0.5mg, 1mg et 2mg ainsi qu'en solution buvable dosée à 1mg/ml.

(3) Pharmacocinétique :

La biodisponibilité des deux médicaments est réduite lorsque la prise se fait lors d'un repas riche en graisses.

La demi-vie d'élimination du sirolimus est de 62 heures +/- 16 heures ce qui explique son administration une seule fois par jour alors que celle de l'évérolimus est de 28 heures +/- 7 heures d'où une double prise journalière espacée de 12 heures [28].

Les deux principes actifs sont métabolisés par le CYP3A4 et sont substrats de la glycoprotéine P (gpP) d'où de nombreuses interactions médicamenteuses avec des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Leur élimination est essentiellement biliaire.

(4) Mécanisme d'action :

Normalement : Le signal 3 induit par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité active trois voies de signalisation dont une voie impliquant la protéine mTOR, aboutissant à la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S permettant la prolifération clonale des lymphocytes T et B. La protéine mTOR une fois activée est une sérine-thréonine kinase qui va phosphoryler et donc activer des protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire et d'autres protéines codants pour des ARNm essentiels à la prolifération lymphocytaire.

En présence d'inhibiteurs de mTOR : Le sirolimus et l'évérolimus vont fixer leur récepteur intracellulaire, qui est une immunophiline : FKBP12. Ces complexes (sirolimus-FKB12 et évérolimus-FKB12) n'ont aucune action sur la calcineurine mais vont se fixer à mTOR ce qui a pour effet d'inhiber son activité sérine-thréonine kinase. Ceci concourt au blocage du cycle

cellulaire en phase G1 et empêche donc l'étape essentielle permettant la prolifération clonale des lymphocytes, indispensable à la réponse immunitaire adaptative [42]. La figure 19 résume le mécanisme d'action des inhibiteurs de mTOR.

L'action des inhibiteurs de mTOR ne se limite pas aux lymphocytes T et B mais affecte aussi les mastocytes, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Ce qui a pour conséquence de limiter le développement de la vasculopathie proliférative du transplant et du rejet chronique [28].

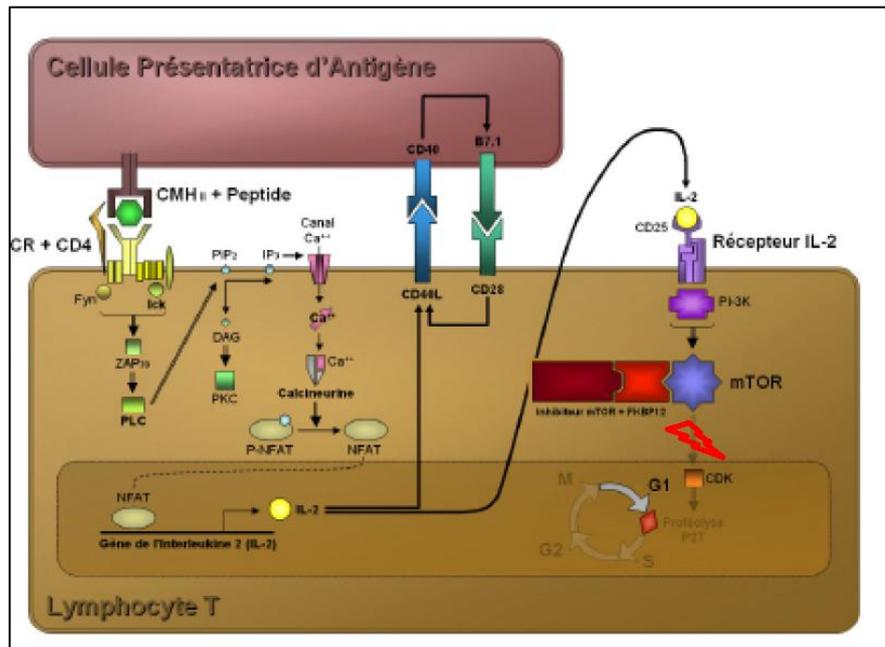


Figure 19: Mécanisme d'action cellulaire des inhibiteurs de mTOR [28].

(5) Indication :

CERTICAN® : Il est indiqué dans la prévention du rejet d'organe, chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale. Il doit être utilisé en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion et les corticoïdes.

RAPAMUNE® : Même indication, à ceci près, que son utilisation peut être poursuivie en traitement d'entretien avec des corticoïdes si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement.

(6) Posologie et mode d'administration :

RAPAMUNE® :

En traitement d'initiation : Pendant les 2 à 3 mois suivant la transplantation, le schéma comporte une dose de charge unique de 6 mg administrée dès que possible après la transplantation suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. Les concentrations thérapeutiques de sirolimus sont comprises entre 4 et 12 ng/ml.

Pour optimiser l'administration de sirolimus, les comprimés doivent être pris soit à la même heure que la ciclosporine soit 4 heures après avec ou sans nourriture. Il ne faut pas écraser, mâcher ou couper les comprimés, ni remplacer un comprimé de 2 mg par 4 comprimés de 0.5 mg ou tout autre substitution.

En traitement d'entretien : La ciclosporine doit être progressivement arrêtée sur une période de 4 à 8 semaines, on poursuit les corticoïdes et on doit augmenter la posologie de sirolimus de manière à obtenir une concentration résiduelle de 12 à 20 ng/ml.

Si l'arrêt de la ciclosporine est un échec, l'association ciclosporine-sirolimus ne doit pas être poursuivie plus de 3 mois et RAPAMUNE® doit être arrêté.

CERTICAN® :

La posologie initiale d'évérolimus est de 0,75 mg 2x/jour, à débiter dès que possible après la transplantation. La dose journalière de CERTICAN® doit toujours être administrée en 2 prises, en même temps que la ciclosporine, pendant ou en dehors d'un repas.

Les comprimés de CERTICAN® doivent être avalés entiers avec de l'eau sans être écrasés. Si un patient ne sait pas avaler les comprimés entiers, il est recommandé d'utiliser les comprimés dispersibles.

A noter que les patients de population noire nécessitent des doses plus élevées de CERTICAN® pour avoir le même effet thérapeutique.

(7) Surveillance thérapeutique :

Commun aux deux inhibiteurs de mTOR :

Une surveillance des concentrations sanguines doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique, d'association avec des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques du CYP3A4.

Une surveillance régulière de la fonction rénale est indispensable car l'association d'un inhibiteur de mTOR et de la ciclosporine augmente le risque de néphrotoxicité.

Une surveillance étroite du bilan lipidique doit être effectuée en raison du risque important d'hyperlipidémie associé à l'utilisation d'inhibiteur de mTOR.

Une surveillance de la glycémie doit être réalisée en raison du développement de diabète de novo à des inhibiteurs de mTOR, spécialement pour le CERTICAN®.

Du fait de l'association de traitements immunosuppresseurs et de la durée de cette immunosuppression, les patients présentent un plus grand risque de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, cutanées essentiellement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement poussée dans le but de déceler de potentiels cancers cutanés. On conseillera d'éviter l'exposition au soleil et aux rayons UV et d'utiliser des crèmes solaires à fort indice de protection.

Il faut effectuer une surveillance régulière de la kaliémie en raison de fréquentes hypokaliémies.

CERTICAN®:

L'évérolimus a une fourchette thérapeutique étroite. Pour être efficaces les concentrations résiduelles dans le sang total doivent être comprises entre 3 et 8 ng/ml. L'ajustement posologique de CERTICAN® doit reposer sur des valeurs de concentrations résiduelles obtenues plus de 4-5 jours après le dernier changement de posologie.

RAPAMUNE® :

Lors de l'arrêt progressif de la ciclosporine, une surveillance étroite des concentrations dans le sang total de sirolimus est recommandée pour deux raisons. Lors de l'association la ciclosporine inhibe le métabolisme du sirolimus d'où une faible dose de sirolimus. Lors de l'arrêt les concentrations en inhibiteur de mTOR vont baisser à moins que l'on augmente le dosage d'un facteur 2. Il y a augmentation du besoin immunosuppresseur d'un facteur 2 du fait de l'arrêt de la ciclosporine. Ainsi, entre la phase initiale et la phase d'entretien, la posologie de sirolimus est multipliée par 4, tout ceci doit être surveillé de manière étroite afin d'éviter tout sur ou sous dosage.

Lors d'un changement de posologie, on se base sur les concentrations résiduelles obtenues 5 jours après ce changement pour savoir s'il faut modifier les posologies.

Lors d'un changement de formulation, par exemple de la forme buvable à la forme comprimé, la conversion se fait sur la base de 1 mg pour 1 mg. Une à deux semaines après le changement, on effectue un dosage des concentrations résiduelles pour vérifier que l'on est toujours dans les fourchettes thérapeutiques et réaliser d'éventuels ajustements posologiques.

Chez un patient qui présente une insuffisance hépatique sévère, il faut un suivi des concentrations thérapeutiques tous les 5 à 7 jours jusqu'à ce que 3 valeurs consécutives aient montré une certaine stabilité des concentrations en Sirolimus.

(8) Effets indésirables :

Effets indésirables communs :

La protéinurie est un effet indésirable récurrent des inhibiteurs de mTOR. Des études ont montré que leur principale toxicité est une toxicité glomérulaire qui est retrouvée plus fréquemment chez les patients où des lésions glomérulaires préexistaient ou chez des patients antérieurement traités par anticalcineurines [28].

Si la protéinurie peut être sensible aux inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et aux IEC, elle conduit dans la plupart des cas à un arrêt de l'inhibiteur de mTOR et un retour sous anticalcineurines [28].

Au niveau métabolique, hypercholestérolémies et hyperlipidémies sont très fréquentes et justifient une surveillance régulière des lipides sanguins ainsi qu'un traitement par statines. On note aussi de fréquents diabètes induits, qui justifient le suivi régulier de la glycémie.

Au niveau hématologique, leucopénies, thrombopénies, anémies ainsi qu'une plus grande sensibilité aux infections (pulmonaires, bactériennes, fongiques, infections à cytomégalovirus et herpès virus, pyélonéphrites) sont fréquentes en raison de l'immunosuppression engendrée par les inhibiteurs de mTOR.

Au niveau cutanéomuqueux, acné, aphtes, éruption, œdèmes et retard de cicatrisation sont des effets secondaires fréquemment observés.

Au niveau digestif, nausées, vomissements, diarrhées et stomatites sont courants au cours du traitement.

Au niveau des symptômes d'ordres généraux, on retrouve des céphalées, une asthénie et de la fièvre.

Au niveau sexuel, des dysfonctions érectiles et des anomalies du spermogramme sont signalées.

(9) Interactions médicamenteuses :

L'évérolimus et le sirolimus sont métabolisés au niveau hépatique et intestinal par le cytochrome 3A4 et sont substrats de la protéine d'efflux glycoprotéine P, servant à l'élimination des médicaments. De nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques sont à prévoir de ce fait.

L'association avec des inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 entraîne une diminution des concentrations circulantes avec un risque de rejet.

L'association avec des inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 et de la glycoprotéine-P entraîne une augmentation des concentrations circulantes avec un risque accru d'effets secondaires.

L'évérolimus est lui-même, in vitro, un inhibiteur compétitif du CYP 3A4 et CYP 2D6, ce qui peut potentiellement augmenter la concentration des médicaments éliminés par ces enzymes, exposant ainsi le patient à un risque de surdosage.

Ainsi les interactions les plus courantes sont :

L'association avec la ciclosporine qui un inhibiteur du CYP 3A4 et de la gpP. On note une augmentation de la concentration des inhibiteurs de mTOR qui nécessite une surveillance thérapeutique, notamment en cas de changement de posologie de la ciclosporine.

L'association avec la rifampicine entraîne une diminution des concentrations en évérolimus et sirolimus d'où la nécessité d'une surveillance et d'une adaptation posologique en cas traitement conjoint.

Le jus de pamplemousse doit être évité. Étant un inhibiteur du CYP 3A4, il augmente les concentrations en inhibiteurs de mTOR.

(10) Grossesse et allaitement :

Il n'existe pas suffisamment de données pertinentes quant à l'utilisation d'évérolimus et de sirolimus chez la femme enceinte. Néanmoins, des études chez l'animal ont montré une toxicité des inhibiteurs de mTOR pour la reproduction ainsi qu'une embryo-foetotoxicité pour le CERTICAN®.

Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée tout au long du traitement par inhibiteur de mTOR et doit être poursuivie 8 semaines après l'arrêt du traitement par évérolimus et 12 semaines avec le Sirolimus.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par inhibiteur de mTOR.

(11) Contre-indications :

- Hypersensibilité au sirolimus ou à l'évérolimus ou à l'un des excipients.
- En raison de la présence de galactose, fructose et lactose, RAPUMUNE® est contre indiqué en cas de :
 - Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ;
 - Intolérance génétique au galactose ou au fructose ;
 - Déficit en lactase ou sucrase-iso maltase.

d) Inhibiteurs de synthèse des bases puriques (anti métabolites)

a. Azathioprine IMUREL® [44] :

L'azathioprine est un immunosuppresseur anti métabolite inhibant la synthèse d'ADN. Ce médicament est générique depuis juillet 2006. Sa délivrance n'est pas soumise à une prescription initiale hospitalière. C'est un médicament liste I, il est remboursé à 100% par la sécurité sociale.



(1) Formulation :

L'IMUREL® existe en comprimés de 25 et 50 mg à l'officine et flacon de poudre de 50 mg pour perfusion IV à l'hôpital.

(2) Mécanisme d'action :

L'azathioprine est une prodrogue rapidement transformée en 6-Mercapto purine (6-MP) par l'enzyme glutathion-S-transférase. Le 6-MP va être transformé par trois voies métaboliques. Deux voies métaboliques sont cataboliques et induisent la production de métabolites inactifs (les voies de la xanthine oxydase et thiopurine-S-méthyl transférase (TPMT)) [57]. Par contre l'hypoxanthine guanine phospho-ribosyltransférase (HGPRT) transforme le 6-MP en trois métabolites actifs (6 thioguanine mono-, bi-, tri-phosphate) [28]. Ces trois métabolites vont être incorporés au cours de la synthèse d'ADN à la place des guanines. Il en résulte une inhibition de la synthèse de novo des purines bloquant la synthèse d'ADN et le passage en phase S [57].

De plus, les métabolites de l'azathioprine inhibent les enzymes d'interconversion des bases puriques empêchant ainsi les voies de sauvetage [28].

Il en résulte un effet antiprolifératif sur les lymphocytes T et une inhibition de la synthèse d'anticorps impliqués dans le phénomène de rejet aigu.

(3) Indications :

L'azathioprine est indiquée dans la transplantation d'organes, notamment rénale, dans la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.

(4) Posologie et mode d'administration :

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour sans dépasser 150mg/jour en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance hématologique.

Les comprimés sont à avaler entiers sans les écraser, au cours ou à la fin d'un repas, avec un verre d'eau afin d'améliorer la tolérance digestive.

(5) Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hématologique avec des leucopénies, des myélosuppressions et des thrombocytopenies très fréquentes (>1/10 des patients) et d'ordre digestif avec des nausées fréquentes ($\geq 1/100$, <1/10). Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables découlent directement de l'effet immunosuppresseur de l'IMUREL® et sont liés au fait que l'azathioprine est associée à d'autres immunodépresseurs. Les infections virales, bactériennes et mycosiques sont très fréquentes chez les patients transplantés.

D'autres effets indésirables sont beaucoup plus rares mais plus graves, on peut citer des cholestases et des altérations de la fonction hépatique justifiant un suivi hépatique chez tous les patients au cours de l'utilisation de l'azathioprine, une augmentation des tumeurs malignes et bénignes (cancer cutané, sarcome, myélodysplasie) justifiant un suivi dermatologique annuel ainsi que des mesures de protection solaire. De rares alopecies ont été signalées.

(6) Surveillance du traitement :

La toxicité hématologique d'IMUREL® impose un suivi hématologique hebdomadaire pendant les 8 premières semaines de traitement. Il doit être poursuivi à raison d'une fois par trimestre tout au long de son utilisation.

Une surveillance hépatique doit être effectuée tout au long du traitement.

On doit diminuer la posologie en cas de leucopénie $< 2500/\text{mm}^3$ ou de thrombopénie $< 130\,000/\text{mm}^3$.

Le patient doit être informé du fait qu'il est plus sensible aux infections de tous types à cause de la myélotoxicité et de l'effet immunosuppresseur du médicament. Il doit prévenir son médecin traitant devant l'apparition de symptômes susceptibles de faire penser à une infection (fièvre, sueurs, toux).

Avant l'introduction de l'azathioprine, on effectue le génotypage d'une enzyme : la TPMT. Cette enzyme est responsable du catabolisme de l'azathioprine. La majorité de la population a une activité normale (85-90%) ou élevée (10%), elle ne présentera pas de risque particulier quant à l'utilisation de l'azathioprine. Néanmoins, environ 0.3% de la population possède une activité très faible voire inexistante de la TPMT, les rendant sujet aux effets indésirables du fait d'une augmentation des métabolites actifs issus de la 6-MP [57].

(7) Interactions médicamenteuses :

Contre-indiquées :

Il y a une interaction avec le vaccin contre la fièvre jaune, qui est un vaccin vivant atténué car il y a un risque de maladie vaccinale généralisée.

L'azathioprine est contre-indiquée avec l'allopurinol et le fébuxostat ADENURIC® en raison de l'inhibition de la xanthine oxydase. La xanthine oxydase fait partie des voies cataboliques d'inactivation du 6-MP. Il en résulterait une augmentation importante de la HGPRT produisant des métabolites actifs pouvant provoquer une insuffisance médullaire.

Nécessitant des précautions d'emploi : Avec les anticoagulants oraux, il y a augmentation du métabolisme hépatique de ces derniers par l'azathioprine avec un risque de diminution de l'effet anticoagulant. La conduite à tenir étant un contrôle plus fréquent de l'INR lors de l'introduction de l'azathioprine.

A prendre en compte : Avec les aminosalicylates et ses dérivés (mésalazine, olsalazine, et sulfasalazine), il a un risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique par la thipurine-méthyltransférase.

(8) Grossesse et allaitement [58] :

Si l'état maternel justifie de continuer l'azathioprine, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. Si une alternative existe au traitement par IMUREL®, il n'est pas vain de l'envisager.

L'utilisation de manière continue pendant la grossesse expose à un risque accru d'infection materno-fœtale, notamment à CMV.

Le métabolite 6-mercaptopurine est excrété de manière très faible dans le colostrum et le lait maternel et chez les enfants allaités les concentrations en 6-mercaptopurine sont indétectables.

Le suivi entre 1 et 36 mois d'une cinquantaine d'enfants allaités est rassurant mais il ne faut oublier les potentiels effets indésirables que l'azathioprine fait courir au nouveau-né (immunodépressions, effets mutagènes et toxicité hématologique).

L'allaitement est donc contre-indiqué chez les mères traitées par IMUREL®.

(9) Contre-indications :

- *Hypersensibilité connue* : à l'azathioprine, à la 6-MP, ou à l'un des composants du médicament.
- *Allaitement* : il est contre-indiqué

b. Mycophénolate Mofétil : CELLCEPT® et Mycophénolate sodique : MYFORTIC® [44] :

L'acide mycophénolique est le produit de fermentation de *Penicillium brevicompactum*. C'est un médicament sur liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière de 6 mois. Il est remboursé à 100% par la sécurité sociale.



(1) Formulation :

Le mycophénolate mofétil CELLCEPT® existe en comprimés de 500mg et en gélules de 250mg ainsi qu'en solution buvable dosée à 1g/5ml alors que le mycophénolate sodique MYFORTIC® existe sous forme de comprimés de 180 et 360 mg. Théoriquement les comprimés de 180 et 360 mg de MYFORTIC® sont respectivement équivalents aux gélules et comprimés de 250 et 500 mg de CELLCEPT®.

Le but de la formulation sous forme de comprimés gastro-protégés à libération lente de MYFORTIC® était de réduire les effets indésirables digestifs du CELLCEPT®. Les études randomisées à ce sujet n'ont pas montré d'amélioration de la tolérance digestive même si des cas d'amélioration sont survenus lors de conversion sous MYFORTIC® [28].

Ces deux principes actifs sont des prodrogues de l'acide mycophénolique qui est un inhibiteur de l'Inosine Mono Phosphate Déshydrogénase (IMPD).

(2) Métabolisme :

Le mycophénolate mofétil est hydrolysé dans le tube digestif supérieur pour donner le principe actif, l'acide mycophénolique [42]. Alors que le mycophénolate sodique libère le principe actif à pH neutre dans l'intestin grêle d'où une absorption plus lente [28].

(3) Mécanisme d'action :

L'acide mycophénolique est un puissant inhibiteur de l'isoforme II de Inosine Mono Phosphate Déshydrogénase (IMPDH), enzyme prioritairement exprimée dans les lymphocytes activés. L'isoforme II est quatre fois plus sensible à l'acide mycophénolique que l'isoforme I [37].

L'IMPDH est l'enzyme clé de la synthèse de novo des nucléotides à guanine qui est essentielle à la production de l'ADN des lymphocytes B et T. La prolifération des lymphocytes B et T est majoritairement dépendante de cette voie de synthèse de novo des purines alors que les autres cellules utilisent des voies de sauvetage absentes dans les lymphocytes. Ce qui se traduit par une spécificité cytostatique marquée sur les lymphocytes en prolifération qui sont responsables des rejets aigus et chroniques des greffons [37].

(4) Indication :

Les deux spécialités sont indiquées, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

(5) Posologie et mode d'administration :

Le traitement doit être initié dans les 72 heures post greffe.

CELLCEPT®: Chez l'adulte, la dose recommandée est de 1 gramme 2 fois / jour soit 2g/jour alors que chez l'enfant la dose recommandée est de 600mg/m² sans jamais dépasser 2g/jour.

Il doit y avoir 12 heures d'intervalle entre chaque prise de CELLCEPT®. Les comprimés, les gélules et les suspensions doivent être avalés en dehors d'un repas.

MYFORTIC®: Chez l'adulte, la dose recommandée est de 720 mg 2 fois / jour soit 1440mg/jour répartie en 2 prises espacées de 12 heures d'intervalle. Le patient peut choisir de prendre MYFORTIC® pendant ou en dehors des repas, mais une fois ce choix effectué, il doit s'y conformer.

(6) Effets indésirables :

Une partie des effets indésirables provient de l'effet immunosuppresseur du médicament et de son association avec d'autres immunodépresseurs. Des infections, tels que des septicémies, des candidoses gastro-intestinales, des infections des voies urinaires ainsi que des herpès et zozonas, sont très fréquentes.

Au niveau hématologique, il survient de très nombreuses leucopénies, thrombopénies et anémies ce qui explique le suivi hématologique imposé par le traitement.

Au niveau digestif, les vomissements, les douleurs abdominales, les diarrhées et les nausées sont très fréquentes et posent un problème d'observance.

Au niveau cardio vasculaire, une hypertension artérielle et des tachycardies sont fréquentes et vont nécessiter un traitement anti hypertenseur.

Au niveau hépatique, hépatites, ictères et hyper bilirubinémies sont fréquents et justifient une surveillance hépatique au cours du traitement.

Au niveau du métabolisme, on observe l'apparition d'hyperglycémies nécessitant un contrôle régulier des glycémies et la mise en place de règles hygiéno-diététiques pour éviter un diabète.

De par sa propre action immunosuppressive et de son association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs il y a une augmentation du risque de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment des cancers cutanés, d'où la nécessité d'éviter l'exposition au soleil, l'utilisation de crème solaire d'indice élevé et le port de vêtements couvrant lorsque l'exposition solaire est inévitable.

(7) Surveillance du traitement :

Compte tenu de l'effet immunosuppresseur du traitement et des potentiels médicaments associés, le patient doit être conscient du fait qu'il est particulièrement vulnérable à tous types d'infections. Il doit prévenir son médecin traitant devant l'apparition de symptômes susceptibles de faire penser à une infection (fièvre, sueurs, toux).

La toxicité hématologique du CELLCEPT® impose un suivi hématologique régulier. Le patient devra effectuer une NFS chaque semaine le premier mois, puis tous les 15 jours lors du 2nd et 3^{ème} mois, puis mensuellement au cours de la première année.

Pour le suivi pharmacologique du CELLCEPT®, l'aire sous la courbe de l'acide mycophénolique est le reflet le plus précis de la pharmacocinétique et de l'efficacité thérapeutique du traitement. On estime cette aire sous la courbe par 3 prélèvements à T+20 min, T+60 min et T+180 min dont T=0 est la prise du médicament. La valeur cible d'efficacité comprise entre 30 à 60 mg h/l [28].

(8) Interactions médicamenteuses :

Avec d'autres immunosuppresseurs :

Ciclosporine : Aucune modification de la pharmacocinétique de la ciclosporine n'a été observée. Par contre, en cas d'arrêt de la ciclosporine chez un patient recevant l'association

ciclosporine + mycophénolate mofétil, une augmentation de 30% de l'ASC de l'acide mycophénolique est attendue.

Sirolimus : L'administration concomitante de ciclosporine et de CELLCEPT® a entraîné une diminution de 30 à 50% de l'exposition sanguine de l'acide mycophénolique comparée aux patients recevant l'association sirolimus + CELLCEPT®.

Avec des substances éliminées par excrétion tubulaire active :

Il peut y avoir une compétition de l'élimination par excrétion tubulaire active de l'acide mycophénolique en cas d'association avec un médicament lui-même excrété de manière active par voie tubulaire. Il en résulterait une augmentation probable des concentrations des deux médicaments concernés. Les médicaments impliqués sont : des antiviraux comme l'aciclovir et le ganciclovir, un anti-H2 la cimétidine, des diurétiques de l'anse comme le furosémide et le bumétanide, le probénécide, certaines benzodiazépines comme le lorazépam et le nitrazépam.

Interactions d'ordre pharmacocinétique :

La rifampicine, la norfloxacine et le métronidazole diminuent les concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique. Une surveillance renforcée est nécessaire en cas d'association.

Le fer et le sévélamer entraînent une diminution de l'absorption digestive du CELLCEPT® mais pas celle du MYFORTIC®. Il est conseillé de décaler la prise de fer et de sévélamer 1 heure avant ou 3 heures après la prise de CELLCEPT®.

Interactions liées au Cycle Entero-Hépatique (CEH):

L'acide mycophénolique subit un CEH expliquant ainsi les augmentations secondaires de concentrations 6 à 12 heures après son administration.

La cholestyramine et d'autres agents chélatants des acides biliaires interagissent avec le CEH de l'acide mycophénolique entraînant une diminution de 40 % de l'ASC de l'acide mycophénolique. Cette association doit donc être évitée dans la mesure du possible.

(9) Grossesse et allaitement [59]:

Avant de pouvoir instaurer CELLCEPT® ou MYFORTIC® chez une femme en âge de procréer, il est nécessaire d'obtenir le résultat négatif d'un dosage β -HCG. Par la suite une contraception efficace doit être continuée tout le long du traitement et jusqu'à 6 semaines après son arrêt. Des cas de malformations de l'oreille interne et de l'oreille externe ainsi que des cas d'avortement spontané ont été rapportés. En l'état actuel des connaissances, tout doit être envisagé pour switcher vers un autre immunosuppresseur chez la femme enceinte.

Les immunosuppresseurs CELLCEPT® et MYFORTIC® sont contre-indiqués chez la femme allaitante.

(10) Contre-indications :

On contre-indique leur utilisation chez la femme allaitante et chez les personnes présentant une hypersensibilité au mycophénolate mofétil ou à l'acide mycophénolique.

Avant de définir quelles sont les stratégies d'immunosuppression on se propose de résumer l'ensemble des points d'actions des différents médicaments immunosuppresseurs dans un schéma global (la figure 20).

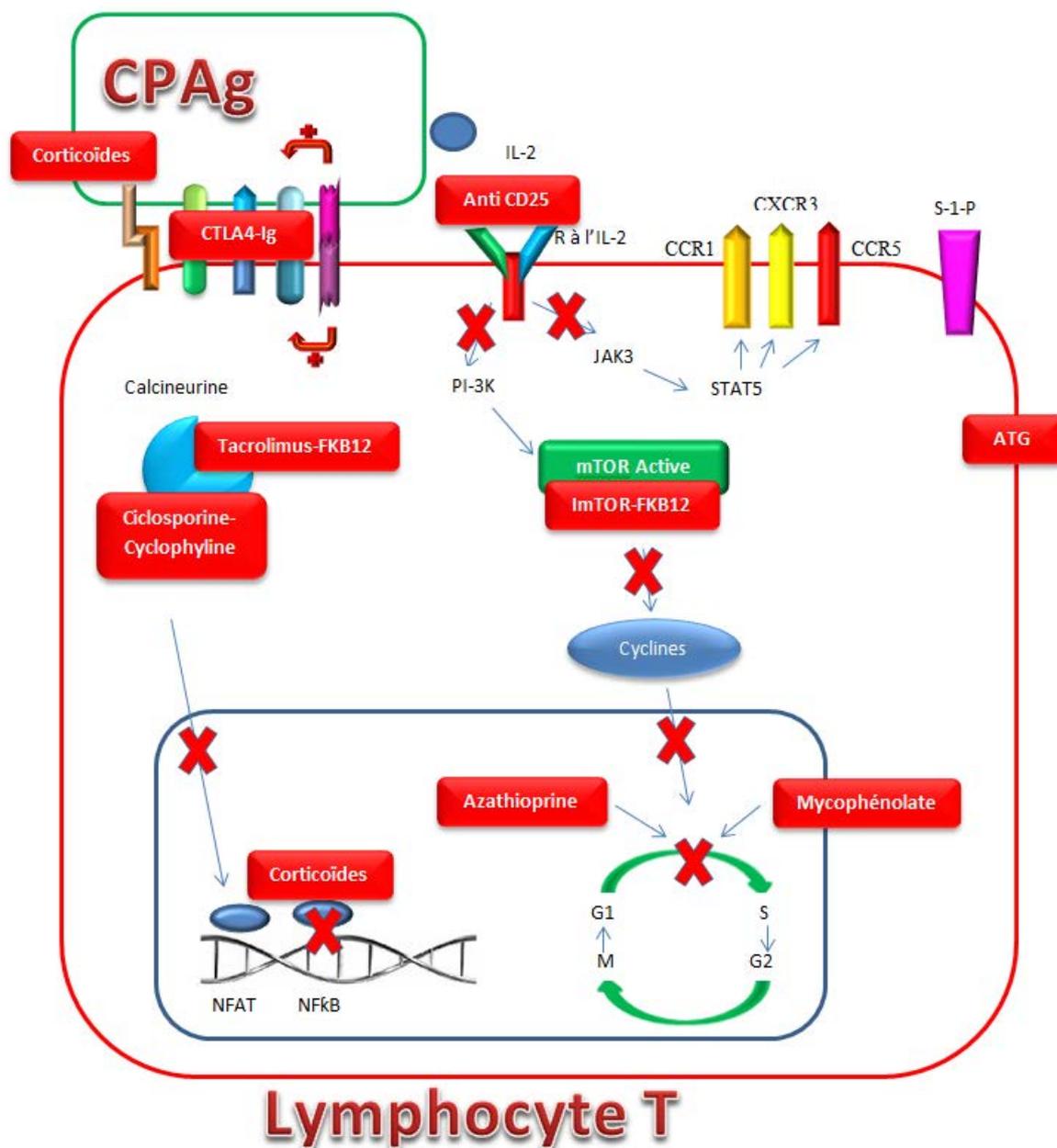


Figure 20: Les points d'impacts des principaux immunosuppresseurs.

Légende du schéma global des points d'action des immunosuppresseurs :

- **CTLA4-Ig** : bélatcept : NULOJIX®.
- **Anti-CD25** : basiliximab SIMULECT®.
- **ATG**: Immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains : THYMOGLOBULINE® et Globulines anti-lymphocytaires FRESENIUS®
- **ImTOR**: Inhibiteurs de mTOR (sirolimus : RAPAMUNE® et évérolimus : CERTICAN®).

Nous venons de détailler l'utilisation des médicaments immunosuppresseurs. Il est important que le pharmacien puisse éclairer le patient sur les horaires et les modalités de prise des médicaments, ainsi que sur les principaux effets indésirables et les examens nécessaires à la surveillance thérapeutique de ces médicaments. Son rôle est, bien sûr, de détecter les potentielles interactions médicamenteuses des immunosuppresseurs entre eux mais aussi des interactions entre les traitements adjuvants et de courte durée (antibiothérapies, antifongiques, diabète, hypertension, médicaments OTC). Maintenant, nous allons voir comment ces médicaments immunosuppresseurs sont associés entre eux afin d'induire une immunosuppression suffisante sans être exagérée en vue de limiter les effets indésirables de ceux-ci et ainsi favoriser l'observance des patients transplantés.

D. Les protocoles d'immunosuppression en greffe rénale

a) Petit historique des stratégies d'immunosuppression

Au commencement de la transplantation rénale, les stéroïdes à fortes doses utilisés de manière prolongée en association avec l'azathioprine IMUREL® à la dose de 3mg/kg/j représentaient le schéma immunosuppresseur classique [39].

Loin d'être optimal, ce schéma permettait une survie de 50 % des greffons à 1 an avec une incidence des rejets aigus de 50% au cours de la première année et cela au prix des complications liées à l'utilisation prolongée dans le temps des corticoïdes à forte posologie [39]. Diabète, prise de poids, retard de cicatrisation, faciès cushingoïde, sensibilité aux infections, hypertension artérielle, ostéoporose étaient fréquemment observés chez le patient transplanté rénal après quelques années de traitement par corticoïdes [39].

Les sérums anti-lymphocytaires obtenus chez le cheval puis chez le lapin furent utilisés comme traitement d'induction vers la fin des années de 1970. Ils étaient utilisés lors de la phase initiale post-transplantation pendant quelques jours à quelques semaines [39]. Cette

utilisation des sérums anti-lymphocytaires permet de diminuer l'incidence des rejets aigus en contrepartie de complications infectieuses virales et de maladies sériques [39].

C'est avec l'arrivée de la ciclosporine SANDIMMUN® vers le début des années 1980 puis plus tard de sa forme en microémulsion, le NEORAL®, qu'un vrai bénéfice en termes de survie et de diminution de l'incidence des rejets fut observé [39].

La ciclosporine permet de dessiner trois schémas thérapeutiques [39] :

- Une trithérapie d'emblée : stéroïdes + azathioprine + ciclosporine.
- Une quadrithérapie d'emblée : sérum anti-lymphocytaires + stéroïdes + azathioprine + ciclosporine. (Pour les patients à hauts risques immunologiques)
- Une quadrithérapie séquentielle : sérum anti-lymphocytaires + stéroïdes + azathioprine puis introduction retardée de la ciclosporine pour limiter la néphrotoxicité initiale.

Après la période initiale, le traitement d'entretien comprenait une monothérapie (ciclosporine), une bithérapie (ciclosporine + stéroïdes ou stéroïdes + azathioprine) ou encore une trithérapie.

La ciclosporine autorisa une diminution des doses de stéroïdes au long cours voire un possible arrêt au prix d'une néphrotoxicité à court, moyen et long termes [39].

Simultanément, un anticorps murin anti-CD3 OKT3® fut utilisé en induction et en traitement curatif du rejet aigu. Cet immunosuppresseur très puissant permit lui aussi de diminuer l'incidence du rejet aigu mais de nombreux effets indésirables ont rendu son utilisation anecdotique. En effet, frissons, fièvres à 40 °C, œdèmes aigus pulmonaires et arthralgies étaient très fréquents lors de la première et de la seconde dose [39].

Au cours des années 1990, plusieurs molécules ont fait leur apparition.

Le mycophénolate mofétil CELLCEPT® en association avec la ciclosporine et les stéroïdes entraîna une diminution de l'incidence des rejets aigus tout en amplifiant les complications virales liées à l'immunosuppression et en rajoutant comme effets indésirables des troubles digestifs et leucopénies [39].

Le tacrolimus, quant à lui, avait une efficacité égale voire supérieure à la ciclosporine tout en ayant un profil légèrement différent d'effets indésirables. Même si l'incidence de diabète sucré augmente sous tacrolimus, on observe moins d'hypertension artérielle et de troubles cosmétiques, tout en ayant un profil pharmacocinétique plus stable au cours du temps [39].

Les anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-2 comme le basiliximab : SIMULECT® et le daclizumab : ZENAPAX® ont eux aussi permis une diminution de l'incidence du rejet aigu quelles que soient les molécules associées sans pour autant augmenter la sensibilité aux infections et l'incidence des cancers [39].

La combinaison de ces différents immunosuppresseurs aboutit à une incidence des rejets aigus aux alentours de 10 à 15 % au cours de la première année avec un risque non négligeable de sur-immunosuppression [39].

Profitant de l'efficacité de ces derniers médicaments, divers protocoles ont tenté de pratiquer des économies soit en stéroïdes soit en anticalcineurines pour limiter leurs effets indésirables respectifs au long cours.

Plus récemment, une nouvelle classe d'immunosuppresseurs a fait son apparition : les inhibiteurs de mTOR avec comme représentant le sirolimus RAPAMUNE® et l'évérolimus CERTICAN®. De par leur mécanisme d'action novateur, leur absence de néphrotoxicité propre, un effet antiprolifératif bénéfique à long terme sur la néphropathie chronique d'allogreffe, les inhibiteurs de mTOR ont su trouver leur place dans les stratégies thérapeutiques d'immunosuppression [39].

Plusieurs stratégies ont été envisagées. On a d'abord pensé à associer les inhibiteurs de mTOR avec les anticalcineurines. Mais cette association a révélé une potentialisation de la néphrotoxicité des anticalcineurines par les inhibiteurs de mTOR empêchant ainsi cette utilisation [39]. Une autre étude envisagea le remplacement des anticalcineurines par les inhibiteurs de mTOR mais la forte incidence des rejets aigus associée à des difficultés de cicatrisation imputables aux inhibiteurs de mTOR rendit cette utilisation impossible [60].

Une troisième voie d'utilisation est la conversion par inhibiteurs de mTOR après une phase initiale de traitement par anticalcineurines [59].

b) Aujourd'hui qu'en est-il ?

L'absence de consensus actuel définissant un protocole d'immunosuppression standard après une greffe rénale s'explique par de multiples facteurs. Le protocole d'immunosuppression diffère selon le risque immunologique du greffé, de son âge, de son ethnie, de ses antécédents cardiovasculaires et tumoraux, du risque infectieux et des traitements médicamenteux préexistants ainsi que de la qualité du rein greffé [42]. On peut néanmoins définir les stratégies les plus utilisées en pratique courante.

Tout d'abord, le traitement d'induction s'utilise selon différentes modalités en fonction des équipes [39] :

- Soit de manière constitutive ;
- Soit en cas de reprise retardée de fonction du greffon ;
- Soit en cas de risque immunologique élevé.

On privilégie les sérums polyclonaux pour les patients à haut risque immunologique et les sérums monoclonaux pour les patients de moindre risque.

Ensuite, le traitement de base, c'est-à-dire celui suivant directement la transplantation, associe volontiers la triple association stéroïdes + anticalcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) + inhibiteur de l'IMPDH [39]. Avec bien sûr des adaptations de traitement individuel visant :

- A éliminer de manière précoce les stéroïdes voire leur éviction totale du protocole.
- A choisir l'un ou l'autre des anticalcineurines, ce choix est propre à l'équipe effectuant la greffe.
- A remplacer l'azathioprine par les inhibiteurs de l'IMPDH.

Enfin, le traitement d'entretien est assez variable, puisque de nombreuses études sont en cours afin de déterminer les meilleurs protocoles d'entretien en terme de survie et pour éviter les néphropathies chroniques d'allogreffe. Ces études se sont déclenchées suite à l'apparition des inhibiteurs de mTOR. Cette nouvelle classe thérapeutique laisse espérer une utilisation bénéfique en traitement de maintenance par un effet antiprolifératif et leur potentielle absence de néphrotoxicité propre, à l'inverse des anticalcineurines. La tendance est donc de minimiser, s'ils sont toujours prescrits, les stéroïdes ou les anticalcineurines au long cours et à utiliser en remplacement un inhibiteur de mTOR.

Ainsi, les problématiques actuelles ne concernent plus le contrôle de l'incidence du rejet aigu mais plutôt la survie à long terme des patients greffés et de limiter la toxicité des traitements immunosuppresseurs au long cours [39].

En effet, si l'incidence des rejets aigus au cours de la première année a très nettement baissé ces dernières décennies pour atteindre 5 à 25% selon les protocoles d'immunosuppression et les stratégies prophylactiques concernant les infections à CMV [28] : c'est la survie à moyen et long terme qui stagne [61].

D'après les derniers résultats de l'Agence de Biomédecine concernant la survie globale du greffon rénal selon la période de greffe, on observe une certaine stagnation voire un recul de la survie à long terme après une greffe rénale. Les résultats sont regroupés dans le tableau 19 ci-contre.

Tableau 19: Les taux de survie à 1 mois, 1 et 5 ans selon la période en France [1].

Période de greffe	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans
1986-1990	93,30%	83,60%	68,20%
1991-1995	94,20%	86,30%	74,50%
1996-2000	95,90%	91,00%	80,50%
2001-2005	96,20%	92,20%	80,70%
2006-2010	96,30%	92,10%	77,60%

On observe une amélioration au fil du temps de la survie à 1 mois. Par contre sur les périodes 1996-2000, 2001-2006 et 2006-2010 ; les taux de survie à 1 et à 5 ans sont quasiment identiques avec même une diminution de la survie à 5 ans au cours de la période 2006-2010 [1].

Ceci peut s'expliquer par la néphrotoxicité des anticalcineurines, une possible sur-immunosuppression se traduisant par une sensibilité aux infections et une augmentation du risque de cancer, et par d'autres effets indésirables imputables à différentes classes d'immunosuppresseurs comme l'apparition d'hypertensions artérielles et de diabètes.

On peut aussi noter l'évolution du couple donneur/receveur. En effet, depuis quelques années il y a eu un élargissement des critères de sélection des donneurs et des receveurs. Aujourd'hui, les donneurs sont potentiellement plus âgés et plus souvent porteurs de maladies cardiovasculaires. De même, le receveur peut, quant à lui, être plus âgé, plusieurs fois transplanté et donc susceptible d'être hyperimmunisé, ceci impliquant un traitement immunosuppresseur plus poussé.

c) Les études en cours.

Nous allons décliner les diverses études ayant pour objet de définir de nouveaux protocoles d'immunosuppression susceptibles de diminuer les effets indésirables, notamment la néphrotoxicité, la sensibilité aux infections, l'augmentation du risque cancéreux au long cours des associations d'immunosuppresseurs, tout en maintenant aussi faible l'incidence des rejets aigus.

a. Protocoles d'arrêt ou de minimisation des anticalcineurines.

Plusieurs études envisagent des protocoles d'arrêt ou de minimisation des anticalcineurines.

Une première étude prospective réalisée sur 64 patients [61] ayant une fonction rénale stable, traitée par ciclosporine et stéroïdes, randomise deux bras après arrêt de la ciclosporine. Le premier groupe reçoit de l'azathioprine + des stéroïdes et le second groupe reçoit du mycophénolate mofétil + des stéroïdes. Si, après la conversion, on observe une diminution significative de la créatinine dans les deux groupes on remarque également une augmentation du nombre de rejets prouvés par biopsie avec 36,7% dans le groupe azathioprine et 11,8 % dans le groupe mycophénolate mofétil.

Abramowicz et al. [61] ont réalisé une étude incluant 187 patients randomisés traités par ciclosporine + mycophénolate mofétil + stéroïdes à 3 mois de la greffe. Un groupe continuait les stéroïdes et l'autre groupe les arrêtait. A 6 mois, le nombre de rejets prouvés par biopsie était certes plus important dans le groupe ayant arrêté les stéroïdes mais le débit de filtration glomérulaire était meilleur dans ce dernier. A 5 ans, ce taux de rejet n'a pas impacté la survie greffon/patient alors que le DFG était toujours meilleur dans le groupe sans stéroïdes.

b. Protocoles sans anticalcineurines.

Une étude de Vincenti et al. [61] compare chez 218 patients l'association mycophénolate mofétil + stéroïdes associés dans le premier bras à la ciclosporine, dans le second bras bélatacept forte dose, dans le troisième bras bélatacept faible dose avec un suivi de 1 an. Le taux de rejet à 1 an était respectivement de 7%, 22%, et 17% mais la fonction rénale était meilleure dans le groupe forte dose de bélatacept, associé à une diminution non significative de la néphropathie chronique d'allogreffe. De plus, on dénombre des cas de syndrome lymphoprolifératif post-greffe dans les deux groupes sous bélatacept.

c. Introduction immédiate des inhibiteurs de mTOR sans anticalcineurines.

Il y a 6 essais randomisés [62] qui ont comparé la trithérapie sirolimus + mycophénolate mofétil + stéroïdes versus ciclosporine + mycophénolate mofétil + stéroïdes. La plupart des essais permettent de mettre en évidence une amélioration de la fonction rénale sans changer l'incidence des rejets aigus.

Une autre étude, de Vincenti et al. [62] va dans le même sens. Elle compare un traitement classique mycophénolate mofétil + stéroïdes en association avec dans le premier bras le bélatacept et dans le second bras la ciclosporine. Les premiers résultats montrent une incidence des rejets aigus comparable dans les deux bras avec une fonction rénale significativement meilleure.

d. Conversion précoce ou tardive des anticalcineurines par les inhibiteurs de mTOR.

De nombreuses études se sont intéressées à la possibilité de la conversion d'un anticalcineurines par un inhibiteur de mTOR et ceci avec des switchs réalisés à différentes périodes : 3 mois, 6 mois et pour certaines 10 ans [63].

Les résultats sont globalement en faveur de la conversion, quand le critère est la fonction rénale, mais l'on dénombre de nombreux effets indésirables lors de cette conversion. On observe des œdèmes des membres inférieurs, des aphtes buccaux, et une majoration de la protéinurie [63].

e. Protocoles sans corticoïdes.

Une étude réalisée par Vitko et al. [64] sur 450 patients pendant 6 mois a comparé 3 protocoles d'immunosuppression. Le schéma 1 comprenait l'association tacrolimus et mycophénolate mofétil, le second consistait en l'association de tacrolimus et de basiliximab en comparaison au schéma 3 standard tacrolimus + mycophénolate mofétil + prednisone. Le taux de rejet aigu était plus élevé dans les deux groupes sans stéroïdes avec respectivement 30,5 %, 26.1%, 8.2%. Cette étude démontra la nécessité d'une induction par corticostéroïdes puis la poursuite par une bithérapie d'entretien.

Ainsi, l'arrêt de la ciclosporine augmente l'incidence des rejets aigus sans incidence à court terme mais un suivi prolongé est nécessaire pour se prononcer quant à son impact sur la survie du greffon et sur l'incidence de la néphropathie chronique d'allogreffe [61].

f. Protocoles de minimisation des corticoïdes à court termes.

Une étude, réalisée par Vincenti et al. [64] sur 337 transplantés rénaux, avec un suivi à un an a comparé 3 schémas d'immunosuppressions. Les 3 groupes recevaient une induction par basiliximab et un traitement associant la ciclosporine microémulsion et de l'acide mycophénolique. La différence tenait dans la durée du traitement par stéroïdes : le premier groupe ne reçut pas de corticoïde, le second groupe reçut 7 jours de corticothérapie et le dernier reçut 3 mois de corticothérapie. A un an, les débits de filtration glomérulaire étaient similaires dans les 3 groupes avec un taux de rejet aigu plus élevé et précoce dans les groupes 1 et 2. Le recul limité à un an n'a pas permis d'observer de différences significatives quant aux effets indésirables imputables à la corticothérapie mis à part un nombre moins important de patients traités pour un diabète dans le groupe 1, une moindre prise de poids pour le groupe 2 et une densité osseuse non dégradée par rapport au traitement standard. Les avantages semblent limités à court terme mais une étude avec un recul plus important permettrait peut-être d'évaluer les éventuels bénéfices d'un arrêt précoce de la corticothérapie.

g. Protocoles de minimisation des corticoïdes à long terme.

Plusieurs études ont été réalisées sur ce type de protocole, notamment celle de Woodle et al. [64] qui randomise 386 patients avec un suivi à 5 ans. Cette étude compare une induction au choix puis tacrolimus + mycophénolate mofétil + corticoïdes arrêt à 7 jours versus poursuite au long cours. A 5 ans, l'étude confirme l'absence de différence significative sur les critères primaires de jugement ; à savoir le décès, le rejet aigu sévère et la perte de greffon avec légèrement plus de rejets aigus dont la plupart était corticosensible. La fonction rénale est similaire à 5 ans. Par contre, pour le groupe avec arrêt précoce des stéroïdes, la prise de poids est plus faible. Pour le groupe ayant arrêté les stéroïdes précocement, on note aussi un moins grand nombre de patients traités par insulinothérapie malgré, un nombre de diabètes de novo identique.

Une autre étude [64] randomisée sur 300 greffés rénaux avec un suivi à 3 ans a comparé deux protocoles. Les patients recevaient du basiliximab + tacrolimus ou ciclosporine + mycophénolate mofétil ou sirolimus avec dans le groupe A un arrêt précoce en stéroïdes et dans le groupe B une poursuite de la corticothérapie au long cours. A 3 ans, le taux de rejet aigu, la survie du greffon et la clairance de la créatinine étaient sans différence significative. Mais l'augmentation de l'indice de masse corporelle (+0.3 vs +4,4), le nombre de diabètes de novo (4% vs 21%) et le nombre d'infections entraînant une hospitalisation (18% vs 35%) étaient beaucoup plus faibles.

Rappelons qu'une autre étude réalisée par le même auteur [64] a comparé la survie chez des patients recevant les associations sans stéroïdes : tacrolimus + mycophénolate mofétil ou tacrolimus + sirolimus. Cette étude n'avait pas démontré de différence significative dans la survie des greffons.

Ces études montrent qu'il est possible de limiter les effets indésirables imputables aux corticoïdes sans pour autant diminuer la fonction rénale, la survie des patients et des greffons.

Au final, aucun protocole miracle n'est défini à ce jour. La tendance est à la minimisation des corticoïdes et des anticalcineurines bien que les modalités de remplacement par les inhibiteurs de mTOR et les éventuels gains en termes de néphro-protection, d'effets antiprolifératifs ne sont pas encore parfaitement déterminés et nécessitent un suivi à plus long terme des études précédemment citées.

L'espoir se tourne maintenant vers de nouvelles molécules ayant des mécanismes d'action différents permettant ainsi une synergie d'association avec les molécules actuelles. L'objectif est d'induire un état de tolérance du greffon à long terme afin de minimiser au maximum le recours aux immunosuppresseurs actuels. Ils sont certes efficaces mais ne sont pas dénués de toxicité.

On se propose maintenant d'effectuer une revue brève des nouvelles molécules en développement et les espoirs qu'elles suscitent.

E. Les nouvelles molécules en immunosuppression

a) ISA247 : laboratoire Isotechnika

La molécule ISA247 est un analogue structural semi-synthétique de la ciclosporine A. Elle a été développée dans le traitement du psoriasis et semble plus puissante et moins néphrotoxique [65].

On comprend l'intérêt de cette potentielle baisse de néphrotoxicité appliquée à la transplantation rénale puisque rappelons-le, le principal frein à l'utilisation au long cours des inhibiteurs de la calcineurine est la néphrotoxicité.

Un essai clinique de phase II dans le cadre de la transplantation rénale est en cours. Il compare la nouvelle molécule au tacrolimus associée à un traitement séquentiel combinant le basiliximab, les corticostéroïdes, et le mycophénolate mofétil. Les résultats indiquent une incidence identique du rejet aigu sans amélioration de la fonction rénale mais avec une incidence inférieure de diabète post greffe [65].

b) CP690550 : laboratoire Pfizer

Le CP690550 est un inhibiteur relativement spécifique de la tyrosine kinase JAK3 qui fait partie de la famille des Janus kinase. Cette famille de kinases joue un rôle prépondérant dans la signalisation et la transduction des récepteurs de cytokines de la paroi cellulaire [28].

L'intérêt de cibler préférentiellement la JAK 3 a trait au fait que cette tyrosine kinase a une distribution tissulaire restreinte limitée aux cellules hématopoïétiques et à la chaîne γ commune à de nombreux récepteurs de cytokines, impliqués dans l'immunité cellulaire T (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21).

Une étude de phase II a comparé des patients traités par tacrolimus ou par CP690550. Les résultats montrent une incidence similaire en termes de rejet et du niveau de la fonction rénale

avec néanmoins une fréquence plus importante des complications infectieuses chez les patients traités avec les plus fortes doses [65].

c) AEB071 : laboratoire Novartis

La protéine kinase C possède une place non négligeable dans la cascade de signaux d'activation du lymphocyte T (signal 1) induite par l'interaction de la CPAg avec le TCR.

AEB071 est un inhibiteur sélectif de la PKC. Il semble que cet inhibiteur bloque l'activation des cellules T et la production d'IL-2 tout en diminuant de façon minimale l'activation par le facteur de transcription NFAT, tout en diminuant aussi la prolifération cellulaire médiée par les cytokines et autres facteurs de croissance [28].

Ainsi cet inhibiteur de la PKC a un mécanisme d'action différent des inhibiteurs de calcineurine. Néanmoins, les deux premières études de phase I et II ont été prématurément arrêtées.

L'une des études testait l'AEB071 versus tacrolimus dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur comportant du mycophénolate mofétil et des stéroïdes. En raison d'une incidence plus élevée de rejet aigu sous AEB071, l'étude a été stoppée.

La seconde étude, multicentrique randomisée, comparait un groupe témoin ayant comme traitement immunosuppresseur du tacrolimus + du mycophénolate mofétil + stéroïdes avec un second groupe traité par AEB071 + tacrolimus + stéroïdes avec une conversion tacrolimus vers mycophénolate mofétil au troisième mois. L'étude a été stoppée en raison d'un nombre important de rejets aigus lors de l'arrêt du tacrolimus [28].

Cependant, une troisième étude est en cours. Son but est de comparer un traitement standard par tacrolimus + du mycophénolate mofétil + stéroïdes avec un traitement par AEB071 + évérolimus + stéroïdes.

Si les résultats de cette étude ne sont toujours pas disponibles, les données préliminaires laissent supposer que l'AEB071 ne permettra pas d'éliminer les inhibiteurs de calcineurine mais plutôt d'être utilisé en association avec ces derniers voire de remplacer le Mycophénolate Mofétil [28].

d) Alefacept : laboratoire Biogen

L'alefacept est une protéine de fusion LFA3-IgG1 qui empêche l'interaction LFA3-CD2. Cette inhibition se traduit par une diminution de lymphocytes T CD45 RO+ qui sont particulièrement résistants aux approches immunosuppressives. Cette molécule possède une AMM dans le psoriasis depuis 2003 [65].

Dans le cadre de la transplantation rénale, deux études sont en cours. La première est une étude multicentrique européenne d'une durée de 6 mois qui compare en double aveugle un groupe traité par alefacept + tacrolimus + mycophénolate mofétil + stéroïdes versus placebo tacrolimus + mycophénolate mofétil + stéroïdes. L'administration de l'alefacept étant répartie en une injection à J0, J3, J5 puis de manière hebdomadaire pendant douze semaines.

Une autre étude comparable aux Etats-Unis est en cours. Les résultats des études ne sont pas encore disponibles [28].

e) Alemtuzumab CAMPATH-1H®

L'alemtuzumab est un anticorps IgG monoclonal humanisé spécifique de l'épitope CD52. Ce dernier est présent majoritairement sur les lymphocytes T et B mais aussi sur les monocytes, macrophages et cellules NK [28].

Lorsque cet anticorps se fixe sur son épitope, il entraîne la mort de la cellule conduisant à une déplétion sévère des lymphocytes circulants.

Bien qu'il n'ait pas d'AMM dans la transplantation d'organe, de nombreuses études ont été publiées dans cette indication. On peut conclure d'après ces dernières que chez les patients à faible risque immunologique, l'alemtuzumab au même titre que les globulines anti-thymocytes et les anticorps anti IL-2 peuvent s'inscrire dans les protocoles de minimisation des doses d'anticalcineurines et proposer un arrêt des stéroïdes [28].

Après avoir détaillé les dernières molécules susceptibles de devenir les immunosuppresseurs de demain, on se propose de voir en détail le rôle de conseil du pharmacien dans l'accompagnement des patients dans les suites de la transplantation rénale. Nous verrons les principaux risques infectieux qu'ils soient viraux, fongiques et bactériens ainsi que la place du pharmacien dans la prévention et la compliance aux traitements prophylactiques. Nous expliciterons le rôle du pharmacien dans la prévention des cancers cutanés chez les transplantés de rein qui sont des patients à risques. Puis nous verrons, la couverture vaccinale de ces patients, l'intérêt du pharmacien dans le rappel des vaccinations et les conseils notamment en cas de voyage. Enfin nous rappellerons les règles hygiéno-diététiques conseillées aux patients greffés de rein.

IV. Les conseils du pharmacien

A. Le risque infectieux du patient transplanté rénal :

Le patient nouvellement transplanté est soumis à un traitement immunosuppresseur particulièrement intensif lors de la première année post-greffe. Une des conséquences de la diminution de l'immunité du patient va être une sensibilité accrue aux infections en tout genre.

On peut décrire la chronologie des infections après transplantation selon un calendrier de plus en plus précis. Ainsi on distingue trois périodes au cours de la première année suivant la transplantation.

Lors du premier mois, survient la plupart des infections transmises par le greffon [28]. De rares infections latentes ou méconnues chez le receveur peuvent se déclarer. Mais lors de cette première période le risque infectieux résulte en grande partie des infections nosocomiales (pulmonaires, urinaires, septicémies sur cathéter) [28].

La seconde période s'étend du deuxième au sixième mois. L'immunosuppression est à son degré le plus haut. C'est la période de réactivation des infections latentes et des premières infections opportunistes. Nous verrons l'intérêt des traitements prophylactiques antiviraux et anti-infectieux prescrits au cours de cette période.

La troisième période commence après le sixième mois lorsque l'immunosuppression diminue coïncidant le plus souvent avec l'arrêt des traitements prophylactiques. A ce moment-là, le patient transplanté risque de développer des infections communautaires.

On peut décrire de façon très schématique :

- Les infections les plus fréquentes après transplantation rénale sont d'origines bactériennes, talonnées par les infections virales, puis les infections fongiques [28].
- Au cours de la première année suivant la transplantation, ce sont d'abord les infections urinaires bactériennes les plus fréquentes puis les infections broncho-pulmonaires [28].
- L'incidence globale des infections est à son maximum au cours du premier mois, puis cette incidence diminue rapidement et se stabilise au cours des trois premières années post greffe [28].

Nous allons maintenant décrire plus précisément les principaux grands risques infectieux touchant le transplanté rénal et les stratégies thérapeutiques mises en place.

a) Les infections virales :

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus du groupe herpès (HHV-5 sous-groupe β) n'infectant que les humains.

a. Epidémiologie

En France, la séroprévalence pour le cytomégalovirus est de 50% et augmente avec l'âge [66].

Après une transplantation rénale, en l'absence de traitement prophylactique, la fréquence de l'infection à CMV est de 50 à 80% et la fréquence de la maladie à CMV est de 30 à 60%.

b. Contamination

La contamination se fait par un contact étroit, du fait de la fragilité du virus dans le milieu extérieur. Le virus peut être transmis par la salive, le sang, le sperme, les urines et le lait maternel.

On distingue deux cas :

- La primo-infection, c'est-à-dire que le receveur (R-) est naïf, il va être contaminé par le donneur lors de l'intervention ou par contact avec un porteur.
- La réactivation (R+), soit par la même souche (par exemple D-/R+) soit par une souche différente provenant du donneur (D+/R+).

c. Quelles sont les conséquences d'une maladie à CMV ?

La maladie à CMV englobe le syndrome CMV et le CMV invasif dont les symptômes cliniques sont détaillés dans le tableau 20 [28].

Tableau 20: Les symptômes d'une maladie à CMV [28].

Syndrome CMV (≥ 1 symptôme)	CMV invasif
<ul style="list-style-type: none">- Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$- Malaise/AEG- Leucopénie- Thrombocytopenie- Syndrome mononucléosique- Cytolyse hépatique 2N.	<p>Dysfonction d'organes</p> <ul style="list-style-type: none">- Colite- Atteinte médullaire- Pneumonie- Péricardite- Néphrite et hépatite.

Avant la mise en place des traitements prophylactiques, la maladie à CMV représentait la première cause de mortalité précoce en transplantation rénale. Aujourd'hui, elle représente toujours une des premières causes de morbidité post-greffe [28].

Sagedal et al. ont démontré que la maladie à CMV et les infections non symptomatiques à CMV au cours des 3 premiers mois de la transplantation étaient associées à un risque relatif de mortalité de 2,5 [28].

En plus des effets directs liés à l'infection, il existe des effets indirects liés à la présence du virus dans l'organisme du sujet immunodéprimé.

Il est démontré que le traitement préventif ou curatif de l'infection est associé à une diminution du taux de rejet aigu [28].

Sagedal et al. ont suivi prospectivement 500 patients transplantés rénaux (D+/R- et R+) sans prophylaxie antivirale. Les résultats à 6 ans montrent que l'infection non symptomatique à CMV lors des 3 premiers mois entraîne une diminution significative de la survie des greffons (74% versus 86% en l'absence d'infection). Les résultats concernant la maladie à CMV durant les 3 premiers mois après la transplantation vont également dans ce sens. La survie rénale à 6 ans était de 71% en cas de maladie à CMV durant les 3 premiers mois versus 86% en l'absence de maladie [28].

d. Le traitement

(1) Le traitement préventif :

Il n'est pas obligatoire lorsque le couple donneur / receveur est séronégatif (R-/D-) ou en cas de donneur vivant apparenté, type de transplantation où l'immunosuppression est plus faible.

Dans toutes les autres situations, le traitement préventif anti-cytomégalovirus est recommandé.

Si le bénéfice du traitement préventif n'est plus à démontrer, il existe deux modalités de traitements : le traitement prophylactique ou le traitement préemptif.

(2) Le traitement prophylactique

Après une greffe rénale, une prophylaxie anti-virale est recommandée pour les patients à haut risque (R+/R- et D+/D-) ainsi que les R+ recevant un sérum anti-lymphocytaire lors du traitement d'induction. La durée du traitement s'étend de 3 à 6 mois selon les facteurs de risques liés au receveur.

Les trois molécules utilisées sont le ganciclovir, sa prodrug le valganciclovir ainsi que le valaciclovir.

(3) Le traitement préemptif

Le traitement préemptif correspond au suivi des paramètres virologiques des patients transplantés et consiste en l'instauration d'un traitement antiviral lorsqu'une virémie est détectée. Cette modalité de traitement est proposée pour les sujets à bas risque (R+).

Le traitement le plus fréquemment utilisé est le valganciclovir à la dose de 900mg/12 heures pendant 21 jours.

Une étude a comparé les deux modalités de traitement et les a déclaré semblables en matière de coût global et de résultats à long terme [28].

Le choix du traitement préventif dépend notamment du bilan pré-greffe receveur/donneur et revient à l'équipe de greffe qui quantifie le risque encouru par le receveur.

(4) Le traitement curatif

Le traitement curatif de référence est le ganciclovir par voie injectable à la dose de 5mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours. Dernièrement, on a pu voir l'utilisation plus pratique de valganciclovir à la dose de 900mg/12 heures de J0 à J21 puis à demi dose c'est-à-dire 900mg/jour de J22 à J49.

Une grande étude VICTOR [28] a comparé les deux traitements cités ci-dessus. Les conclusions aboutissent à une efficacité comparable des deux traitements. Même si l'on préférera le ganciclovir IV en cas d'atteinte d'emblée sévère, le choix thérapeutique revient au centre de greffe du patient en question.

Les caractéristiques des molécules utilisées sont résumées dans le tableau 21 [28, 44].

Tableau 21: Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacologiques des molécules utilisées dans le traitement curatif et préventif du CMV [28,44].

	Valaciclovir ZELITREX®	Ganciclovir CYMEVAN®	Valganciclovir ROVALCYTE®
Forme galénique	Cp de 500mg	500mg par flacon, Voie injectable	Poudre pour solution buvable en granulé ou comprimé de 450 mg
Demi-vie	2,5 à 3,3 heures	2,9 heures en IV	0,4 à 0,6 heure
Biodisponibilité	54%	6 à 10% si repas et jusqu'à 30% si riche en graisse	60%
Élimination rénale	80%	>90% sous forme inchangée	>90% sous forme inchangée
Moment prise	Pendant un repas	/	Pendant un repas
Mécanisme d'action	Hydrolysatation pour libération aciclovir, puis inhibition compétitive de l'ADN polymérase : empêche la réplication virale	Le ganciclovir est tri phosphorylé puis inhibition de l'ADN polymérase : blocage réplication virale	Hydrolysatation pour libération de ganciclovir, le ganciclovir est tri phosphorylé puis inhibition de l'ADN polymérase : blocage réplication virale
Traitement préventif	1gr/ 12h Pendant 3 à 6 mois	1g/8h pendant 3 à 6 mois	450mg/12h pendant 3 à 6 mois
Traitement curatif	/	5mg/kg/12h pendant 14 à 21 jours	900mg/12h pendant 21 jours
Effets indésirables	Céphalées, vertiges, nausées, éruptions cutanées et neutropénies	Neutropénies, fièvres, rashes, étourdissements, céphalées et nervosités	Neutropénies, anémies, diarrhées, fatigues, fièvres et frissons
Absence IR	2gr 2x/jour	>50ml/min : 5mg/kg/12h si curatif ; 5mg/kg/24h si prophylaxie	>60ml/min : 900mg/12h si curatif ; 900mg/24h si prophylaxie
IR modérée	1gr 2x/jour	25 à 49ml/min : 2,5mg/kg/12h si curatif ;	40 à 59ml/min : 450mg/12h si curatif ;

		1,25mg/kg/12h si prophylaxie	450mg/24h si prophylaxie 25 à 39ml/min : 450mg/24h si curatif 450mg/48h si prophylaxie
IR sévère	1gr/jour	10 à 24ml/min : 2,5mg/kg/24h si curatif ; 1,25mg/kg/24h si prophylaxie	10 à 24ml/min : 450mg/24h si curatif ; 450mg/48h si prophylaxie
IR pré terminale	500mg/jour	<10ml/min : 1,25mg/kg/24h si curatif ; 0,625mg/kg/24h si prophylaxie	déconseillé
Surveillance	Fonction rénale		
Interactions médicamenteuses	Attention à l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques	Augmentation du risque d'effets indésirables avec le BACTRIM®	Idem ganciclovir
Grossesse et allaitement	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse, allaitement possible.	Contre indiqué	Uniquement si nécessaire pendant la grossesse et Contre indiqué pendant l'allaitement
Contre-indications	Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients	Hypersensibilité au ganciclovir ou aciclovir, PNN \leq 500/mm ³ , femme en âge de procréer sans contraception efficace	Hypersensibilité au valganciclovir, ganciclovir ou à l'un des excipients.

e. Rôle du pharmacien :

Globalement, le rôle du pharmacien est assez limité dans la lutte contre les infections du patient transplanté. Il doit néanmoins rappeler à chaque patient que toute fièvre est susceptible d'être le signe d'une infection qu'elle soit virale, bactérienne ou fongique et qu'elle doit amener le patient à consulter son médecin traitant.

Le pharmacien avisé saura faire accepter les éventuels effets indésirables des traitements prophylactiques en regard des bénéfices que ces derniers procurent en termes de survie, de baisse de mortalité et de diminution des rejets aigus.

Il devra s'assurer de l'observance des traitements prophylactiques d'infections virales et bactériennes en vérifiant si les délais de délivrance entre chaque ordonnance correspondent avec les quantités de traitements délivrées.

b) Les infections bactériennes

Les infections bactériennes représentent la complication infectieuse la plus fréquente après une transplantation rénale [28]. Ces infections posent problème aussi bien en terme de diagnostic qu'en terme de traitement et de prévention.

En effet, le diagnostic n'est pas évident car le tableau clinique se compose parfois d'un seul symptôme : la fièvre. Le traitement n'est pas anodin non plus puisque les antibiotiques peuvent créer des interférences pharmacologiques avec les traitements immunosuppresseurs, entraîner une toxicité sur le greffon et sélectionner une flore bactérienne résistante.

Les deux types d'infections les plus fréquentes après transplantation rénale sont les infections urinaires, qui représentent jusqu'à 50% de l'ensemble des complications infectieuses [28] et les infections respiratoires qui participent à la mortalité par infection dans 20 à 40% [28] des transplantations rénales et qui sont bactériennes dans la moitié des cas.

a. Les infections urinaires

Les infections urinaires surviennent le plus souvent au cours de la première année. Les infections urinaires tardives, c'est-à-dire après le sixième mois post transplantation, sont associées, dans une étude rétrospective portant sur 28942 patients aux Etats-Unis, à une augmentation des pertes de greffons et de la mortalité [28].

(1) Les facteurs favorisant :

Il y a plusieurs raisons expliquant la part importante des infections urinaires après transplantation rénale. Le sexe féminin, la présence d'un diabète, d'un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs et le sondage urinaire sont des facteurs favorisant incriminés dans la fréquence des infections urinaires.

(2) La clinique :

Le pharmacien, de par sa disponibilité et le fait qu'il voit très souvent le patient transplanté, est souvent le premier interlocuteur lors des petits tracas qui touchent les patients.

Il doit bien évidemment faire la distinction entre une simple infection urinaire et une pyélonéphrite aigue. Non pas qu'il puisse soigner l'une ou l'autre mais il va déterminer l'orientation plus ou moins urgente du patient vers son médecin traitant.

Les symptômes des cystites et pyélonéphrites aiguës sont regroupés dans le tableau 22 :

Tableau 22: Comparaison des symptômes des cystites et pyélonéphrites aiguës [28].

Cystite aiguë	Pyélonéphrite aiguë
- Pollakiurie	- Frissons et fièvre
- Dysurie	- Douleur lombaire
- Hématurie	- Sensibilité au regard du néphron
- Douleur sus pubienne.	- ± Hématurie.

(3) Diagnostic [28]:

Le médecin portera le diagnostic de certitude à l'analyse de la bandelette urinaire qui permet de dépister une leucocyturie, la présence de nitrites, de sang et de protéines dans les urines en y associant l'identification du germe par la réalisation d'un antibiogramme.

D'autres examens complémentaires peuvent être requis en fonction de la situation, comme la réalisation d'une échographie du transplant et de la vessie.

(4) Traitement [28]:

Les cystites simples peuvent être traitées au domicile du patient. Le médecin propose une antibiothérapie probabiliste couvrant les bactéries Gram négatif et positif. Puis un traitement ciblé et adapté sera poursuivi selon les résultats de l'antibiogramme.

La durée de l'antibiothérapie varie selon le moment de survenue de l'infection par rapport à la greffe rénale. Si la cystite a lieu dans les 6 premiers mois après la greffe (infection précoce), l'antibiothérapie sera de 10 à 14 jours alors que pour les cystites survenant plus tardivement, la durée de l'antibiothérapie sera de 5 à 7 jours.

Les pyélonéphrites seront traitées à l'hôpital par une antibiothérapie d'au moins 14 jours, débutée en IV.

(5) Traitement prophylactique :

Les infections urinaires au cours de la première année de greffe font partie des complications infectieuses les plus fréquentes. De plus, l'utilisation systématique du BACTRIM® (sulfaméthoxazole 800 mg et triméthoprim 160 mg) en période de post-greffe immédiate pendant 3 à 6 mois pour limiter le risque de pneumocystose a certes diminué la proportion des infections urinaires mais tend à sélectionner des bactéries résistantes à cette association d'antibiotique-antiparasitaire.

(6) Rôle du pharmacien :

Le pharmacien peut lors des premières délivrances des traitements immunosuppresseurs rappeler les règles de prévention des cystites notamment chez la femme.

Il faut :

- Boire suffisamment à raison de 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
- Ne pas se retenir d'uriner, avoir des mictions régulières et fréquentes toutes les 3 heures pendant la journée et effectuer une vidange complète de la vessie juste avant le coucher.
- Apprendre à uriner après les rapports sexuels.
- S'essuyer d'avant en arrière après émission de selles.
- Réduire l'humidité et la chaleur en évitant l'utilisation des sous-vêtements synthétiques et pantalons trop serrés qui favorisent la macération et la multiplication bactérienne.
- Avoir une bonne hygiène intime une à deux fois par jour avec un savon à pH neutre.
- En cas de règles, changer régulièrement de tampons et de protections externes.
- Lutter contre la constipation avec une alimentation riche en fibres et en eau.

Le pharmacien peut donner des brochures conseils disponibles en commande sur le site du Cespharm.

b. Les infections pulmonaires :

De par son rôle d'échange avec le milieu extérieur, le poumon est un organe fréquemment infecté après une transplantation rénale. Ce risque est particulièrement important au cours de la première année à cause de l'intensité du traitement immunosuppresseur. Les germes responsables sont ceux des pneumopathies communautaires tels que les pneumocoques (*Haemophilus*) ou des germes atypiques comme *Mycoplasma*, *Chlamydia* et *Légionnelle*.

(1) Clinique :

Les signes cliniques sont limités le plus souvent à une symptomatologie respiratoire fébrile. Le diagnostic est orienté en fonction du délai après greffe, de l'observance des traitements prophylactiques, le traitement immunosuppresseur et certaines comorbidités.

(2) Diagnostic :

L'examen cyto bactériologique des expectorations qui a l'avantage d'être un examen non-invasif n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour être utilisé dans le diagnostic des pneumopathies infectieuses ; du fait de la potentielle contamination buccale lors de sa réalisation, malgré le rinçage de la bouche à l'eau stérile.

Ainsi, c'est l'endoscopie bronchique en vue de prélèvements microbiologiques qui est utilisée mais c'est un examen invasif. On procède à une aspiration bronchique, un prélèvement et un lavage broncho-alvéolaire.

(3) Rôle du pharmacien :

Le pharmacien n'a que peu d'importance dans la prise en charge des infections bactériennes respiratoires. Il peut néanmoins s'assurer de la bonne compliance du traitement antibiotique

en insistant sur le caractère potentiellement mortel des infections lorsqu'un patient est sous immunosuppresseur.

c) Les infections fongiques :

a. Chronologie :

Le risque infectieux fongique suit une chronologie particulière schématiquement découpée en trois périodes. La première période concerne le mois suivant la transplantation rénale où il y a trois types d'infections possibles. Les infections transmises par le greffon que ce soit par une contamination antérieure du donneur ou par une contamination du greffon lors du prélèvement. Troisièmement, il y a les infections nosocomiales de novo, les plus fréquentes.

La seconde période se situe entre le deuxième et le sixième mois où ont lieu les infections fongiques opportunistes. Avant l'avènement de la prophylaxie anti-infectieuse, le risque majeur provenait de la pneumocystose, mais aujourd'hui, c'est l'aspergillose invasive qui est le risque le plus important au cours de cette période.

Puis, à long terme, le patient transplanté reste particulièrement sensible aux infections fongiques.

b. Epidémiologie :

Les infections à *Candida* représentent environ 2% des infections après transplantation rénale [28].

L'aspergillose invasive pulmonaire complique entre 0,7 et 4% des transplantations rénales et sa mortalité semble proche de 35% selon une large étude prospective réalisée aux Etats-Unis [28].

Ces infections ne sont pas rares mais un traitement prophylactique n'est pas justifié. En raison d'une faible prévalence, de la probable émergence de résistance aux nouveaux antifongiques induite par la prophylaxie, du fait des interactions complexes entre les immunosuppresseurs et les azolés, la balance bénéfice/risque est défavorable.

Ce n'est pas le cas de la pneumocystose.

c. La pneumocystose :

La pneumocystose est due à un champignon ubiquitaire appelé *Pneumocystis jiroveci* ou *Pneumocystis carinii*. La contamination se fait par voie aérienne au cours de la petite enfance et est sans conséquence pathologique.

(1) Epidémiologie :

En l'absence de prophylaxie anti-infectieuse, la pneumocystose toucherait 5% des transplantations rénales [67] mais son incidence actuelle est difficile à obtenir en raison des divergences des habitudes de prophylaxie selon les centres [28].

(2) Symptômes :

Les symptômes sont une fièvre, une toux sèche et une dyspnée croissante. L'ensemble de ces symptômes est d'apparition brutale.

(3) Diagnostic :

En raison du terrain particulier du transplanté rénal, un diagnostic de certitude est nécessaire afin d'écartier par exemple les pneumopathies à cytomégalovirus. Le diagnostic est réalisé par un lavage broncho-alvéolaire, qui est une technique invasive.

Les deux traitements utilisés en curatif et en préventif sont le BACTRIM® et le PENTACARINAT®.

(4) Traitement par le BACTRIM® [44] :

C'est un médicament liste I généricable. C'est une association de deux antibiotiques antiparasitaires dont l'association est synergique.

a) Formulation :

Il existe deux dosages de comprimés :

- Le BACTRIM® adulte dosé à 400mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim.
- Le BACTRIM® FORTE dosé à 800mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprim.

Il existe une forme nourrisson et enfant qui est une solution buvable en flacon de 100ml qui est dosée à 400mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim par cuillère-mesure de 5ml.

b) Mécanisme d'action :

Le sulfaméthoxazole est un analogue structural de l'acide paraminobenzoïque qui est le substrat de la dihydrofolate-synthétase. Le triméthoprim est un inhibiteur sélectif de la dihydrofolate-réductase. L'intérêt de cette association qui bloque la synthèse des folates à deux moments distincts est le délai beaucoup plus long d'apparition de résistance.

c) Posologie et mode d'administration :

En traitement préventif : selon les recommandations, la posologie varie de 1 comprimé de BACTRIM® adulte par jour à 1 comprimé de BACTRIM® FORTE 3x/semaine [67].

En traitement curatif : la posologie est de 20mg/kg/j de triméthoprim et 100mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 3 à 4 prises journalières par voie orale ou intraveineuse pendant 3 semaines.

d) Surveillance et précaution d'emploi :

- Une surveillance hématologique régulière doit être instaurée en cas de traitement préventif (hémogramme, plaquettes, et réticulocytes).
- Une surveillance hépatique et de la fonction rénale est mise en place mensuellement.
- Une hydratation suffisante du patient est nécessaire pendant le traitement afin d'éviter d'éventuelles cristalluries (2 litres par jour).
- Toute manifestation cutanée au début du traitement doit entraîner l'interruption immédiate et définitive du traitement.
- Il existe un risque d'interférence biologique lorsque le dosage de la créatinine fait intervenir la réaction à l'acide picrique. Cela peut entraîner une surestimation de l'ordre de 10% de la créatinine.
- Surveillance de la kaliémie.

e) Effets indésirables :

Par ordre décroissant de fréquence :

Manifestations cutanées : On observe de nombreuses éruptions cutanées prurigineuses et des urticaires réversibles à l'arrêt.

Troubles digestifs : Nausées, vomissements, épigastralgies et diarrhées.

Troubles hépatiques : Augmentation des transaminases et de la bilirubine avec des hépatites cholestatiques.

Troubles hématologiques : Thrombopénies, leuconéutropénies, agranulocytoses, anémies.

f) Interactions médicamenteuses :

La seule contre-indication est l'association avec le méthotrexate. Cette association entraîne une augmentation de la toxicité hématologique. Les mécanismes sont l'inhibition additive de la dihydrofolate-reductase, le déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques et la diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate.

L'association est déconseillée avec les médicaments hyperkaliémisants en raison d'une majoration du risque de survenue d'hyperkaliémie.

g) Grossesse et allaitement :

On contre-indique l'utilisation du BACTRIM® lors du premier trimestre de la grossesse et l'on déconseille la prise pendant les deux derniers trimestres ainsi que pendant l'allaitement, mais son utilisation reste possible néanmoins.

h) Contre-indications :

- En cas d'antécédents d'hypersensibilité aux sulfamides ou à l'un des constituants.
- En cas de déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase).
- Atteinte sévère du parenchyme hépatique

En cas d'intolérance, on utilise l'iséthionate de pentamidine PENTACARINAT®.

(5) Traitement par le PENTACARINAT® [44] :

L'iséthionate de pentamidine fait partie des antileishmaniens et trypanocides, il est utilisé en cas d'intolérance au BACTRIM® en traitement curatif ou préventif des pneumocystoses, notamment chez le sujet transplanté.

a) Formulation :

Le PENTACARINAT® se présente sous la forme d'une poudre pour aérosol et usage parentéral dosée à 300mg par flacon.

b) Mécanisme d'action :

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, il semblerait que l'iséthionate de pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN parasitaire par blocage de la thymidine synthétase.

c) Posologie et mode d'administration :

En traitement préventif :

On utilise le PENTACARINAT® en aérosol à raison d'un aérosol par mois pendant 3 à 6 mois selon les centres de greffes.

Il doit être utilisé à l'aide d'un appareil aérosol pneumatique à usage unique le Respigard II® ou à l'aide de tout dispositif équivalent réutilisable avec application des procédures de stérilisation entre chaque utilisation. On doit rajouter 6 ml d'eau pour préparation injectable dans le flacon de poudre et agiter jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

Il ne faut pas ajouter de solution de chlorure de sodium à 0,9%, une telle manipulation entraînerait la précipitation de l'iséthionate de pentamidine.

En traitement curatif :

La dose est de 4mg/kg par jour pendant 14 jours, de préférence en perfusion lente (supérieure à une heure).

Les injections doivent être effectuées sur le patient à jeun et couché après reconstitution avec 10ml d'eau pour préparation injectable ; en intra musculaire (une seule injection sans autre dilution) ou en intra veineuse (dilué dans 50 à 250ml de sérum glucosé à 5% en perfusion lente d'une heure)

d) Surveillance et précaution d'emploi :

Si utilisation en aérosol : Une surveillance du patient pendant la durée de la nébulisation doit être effectuée en raison du risque important de bronchospasme et de toux.

Si utilisation par voie parentérale : Chaque jour, on doit effectuer une NFS et numération plaquettaire, le dosage de l'urée et de la créatinine, la glycémie à jeun. On effectue de manière régulière, un électrocardiogramme, une surveillance rénale et hépatique et un dosage de la calcémie.

e) Effets indésirables :

Utilisation en aérosol : On observe de fréquentes hypoglycémies, hypotensions et étourdissements ainsi que des toux et plus rarement des bronchospasmes.

Utilisation par voie parentérale :

- On observe au niveau hématologique de fréquentes anémies, thrombocytopénies et leucopénies
- Au niveau du métabolisme, on observe des hypoglycémies, des hyperkaliémies et hypocalcémies.
- Au niveau digestif, on observe des nausées, des vomissements et des troubles du goût.
- Au niveau cardiaque, on observe de rares allongements de l'espace QT nécessitant un suivi par électrocardiogramme pendant le traitement.

f) Interactions médicamenteuses :

L'association avec des médicaments torsadogènes est contre-indiquée en raison du risque majoré de trouble du rythme ventriculaire et de torsade de pointe. Les médicaments torsadogènes sont les antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques (méquitazine), les médicaments hypokaliémisants et bradycardisants.

L'association avec des médicaments néphrotoxiques nécessite une intensification de la surveillance rénale.

g) Grossesse et allaitement :

- L'utilisation du PENTACARINAT® est déconseillée pendant la grossesse sauf si son utilisation s'avère indispensable.
- On contre-indique l'allaitement.

h) Contre-indications :

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Le pharmacien devra s'assurer que le patient comprenne l'importance de l'observance de ces traitements malgré les potentiels effets indésirables qui peuvent en découler. Il vérifiera que les délais de renouvellement des ordonnances sont compatibles avec les prises journalières recommandées. Par exemple, si le traitement est délivré pour 30 jours, alors un délai de 30 plus ou moins 1 ou 2 jours devra s'écouler avant la délivrance de la prochaine ordonnance. Tout écart devra encourager le pharmacien à s'assurer de la bonne compliance du patient.

B. Les conseils face aux risques accrus de cancer cutanés

a) Contexte :

La première constatation concernant les cancers post-transplantation est l'augmentation des décès qui leur est attribuable. Aux Etats-Unis, entre 1970-1979, on estimait cette mortalité à 1,2% et entre 1990-1999 cette mortalité était de 13,2 % [28]. Une estimation prévoit que dans 20 ans le cancer deviendrait la première cause de mortalité chez les patients transplantés rénaux [28].

Plusieurs faits peuvent expliquer l'augmentation du risque de cancer au cours de ces dernières années : l'augmentation de la survie des greffons mais aussi l'âge toujours plus avancé des donneurs et receveurs.

b) Epidémiologie :

De très nombreuses études, notamment celle de WONG et CHAPMAN [28] s'accordent pour estimer que les patients transplantés rénaux ont un risque 3 à 5 fois plus élevé de développer un cancer que la population générale.

a. Répartition des différents types de cancer :

Le registre de Penn permet de connaître la répartition de 9508 cancers observés chez des greffés rénaux [68]. Les données sont regroupées dans le tableau 23.

Tableau 23: La répartition des cancers chez les transplantés de rein [68].

Type de cancer	Pourcentage (%)
Peau	40
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)	11
Poumon	5
Kaposi	4
Col utérin	4
Rein	3
Vulve et périnée	3
Autres localisations	29

c) Incidence des différents cancers chez le patient transplanté rénal :

a. Les cancers cutanés :

Ce sont les cancers les plus fréquents après transplantation rénale [28]. Nous détaillerons ensuite la fréquence de différents cancers cutanés.

b. La maladie de kaposi :

La maladie de kaposi est associée au virus HHV8 qui est un gamma herpes virus. Sa prévalence est directement associée à la séroprévalence du pays de la transplantation.

En France, une étude a récemment estimé à 13% le risque de développer une maladie de kaposi post-greffe à 3 ans post-transplantation chez des sujets infectés par HHV8 [28].

c. Les syndromes lymphoprolifératifs :

L'incidence des lymphomes post-transplantation (LPT) est de 1,2 % à 5 ans, d'après le registre français des lymphomes après transplantation rénale. De ce fait, elle est la deuxième néoplasie en fréquence chez le patient transplanté rénal.

d. Les cancers de l'appareil urinaire :

Les cancers de l'appareil urinaire représentent jusqu'à 15% des cancers du transplanté avec par ordre décroissant de fréquence les cancers des reins natifs puis celui de la vessie et enfin celui de la prostate [28].

Le cancer des reins natifs représente près de 8% des cancers du patient transplanté rénal [69]. Le cancer de la prostate a une incidence de 0,63% d'après une étude menée sur près de 7618 transplantés [28].

Après avoir établi l'incidence des cancers les plus fréquents chez le transplanté rénal, on se propose d'étudier plus précisément les cancers cutanés. C'est sur ces seuls types de cancers que le rôle du pharmacien peut avoir un impact direct sur l'incidence.

d) Les cancers cutanés :

Les carcinomes représentent 95% des cancers cutanés post-greffe et leur incidence va croissante avec l'ancienneté de la greffe. Ils touchent 5% des patients à 2 ans, 10 à 27% des patients à 10 ans et 40 à 60% à 20 ans [28].

Le risque de carcinomes spinocellulaires est multiplié par 100 et celui des carcinomes basocellulaires est multiplié par 10 [28].



Figure 21: Photographies d'un Carcinome Spinocellulaire de la lèvre et d'un Sarcome de Kaposi [28].

a. Les facteurs favorisants :

Outre le type de médicaments immunosuppresseurs, la durée d'immunosuppression est un facteur favorisant la survenue des cancers, notamment cutanés. Ainsi l'incidence cumulée des cancers cutanés post-transplantation rénale passe de 7% à un an post greffe à 45% après 11 ans et 70% après 20 ans d'immunosuppression dans les registres australiens [28].

L'intensité de l'immunosuppression a un rôle à part entière puisque les transplantés cardiaques ont plus de cancers cutanés que les greffés du rein et du foie qui reçoivent un traitement immunosuppresseur de moindre intensité [28].

L'âge avancé du receveur lors de la transplantation est un facteur favorisant de cancer cutané. En effet, on observe en moyenne l'apparition de cancers cutanés au bout de 8 ans chez les patients ayant reçu une transplantation à 40 ans contre 3 ans pour ceux l'ayant reçu à 60 ans [70].

L'exposition au soleil est lui aussi un facteur favorisant puisque les cancers cutanés se développent particulièrement sur les zones exposées au soleil et notamment chez des sujets ayant eu une exposition importante au soleil [70].

Le phototype clair apparaît comme un facteur favorisant la survenue de cancers cutanés [70].

b. Les recommandations de la HAS :

En novembre 2007, la HAS publiait une synthèse de recommandations pour le suivi ambulatoire des patients transplantés rénaux au-delà de 3 mois post-greffe. La HAS recommande : « *une information orale et écrite sur les risques de carcinogénèse cutanée et les mesures de prévention (protection solaire) doivent être effectuées préalablement à la transplantation et répétées au moins annuellement* ».

La HAS recommande aussi que les patients transplantés bénéficient d'un examen cutanéomuqueux avant la transplantation, dans les 6 mois après celle-ci, puis annuellement.

Enfin la HAS recommande l'apprentissage de l'auto-examen.

c. Rôle du pharmacien :

Les facteurs favorisant le risque de cancers cutanés cités précédemment permettent aux pharmaciens d'officine d'évaluer le risque propre au patient en face de lui sans nécessité de poser énormément de questions.

Mais le pharmacien peut-il avoir un réel impact sur la survenue des cancers de par son rôle d'information et d'éducation ?

Une étude récente réalisée au CHU de Grenoble, qui portait sur 436 patients greffés rénaux a évalué le suivi dermatologique des patients [71].

Sur les 436 patients, 282 avaient consulté au moins une fois un dermatologue depuis la greffe et ceci avec un suivi moyen post-greffe de 9,2 ans, et seulement 136 avaient eu un suivi dermatologique régulier (défini par un suivi dermatologique annuel).

Ces résultats rappellent le manque de suivi des recommandations de la HAS malgré une équipe médicale multidisciplinaire qui est sensée éviter de tels oublis.

Le nouveau Baromètre Cancer 2010 Inpes-INCa témoigne d'une connaissance de plus en plus accrue sur les risques d'exposition solaire mais de nombreux points peuvent être améliorés [72].

Si 97% des français savent que s'exposer au soleil sans se protéger peut favoriser la survenue de cancers cutanés seulement :

- 52% savent que le soleil d'été est plus dangereux entre 12 et 16 heures.
- 15% renouvellent l'application de crème solaire toutes les heures pendant une journée d'été ensoleillée
- 50% se couvrent systématiquement ou souvent la tête avec un chapeau.
- 1/3 ne porte jamais ou rarement de lunettes de soleil.

Ces résultats témoignent d'un net progrès mais suggèrent qu'il n'est pas vain de rappeler aussi fréquemment que possible les règles de protection solaire.

Le pharmacien doit s'enquérir et rappeler à ces patients transplantés rénaux à risque de consulter annuellement un dermatologue.

(1) Les règles de protection solaire :

Dès la première prescription d'immunosuppresseur suivant la greffe, le pharmacien doit savoir établir un dialogue avec son patient. Il doit notamment l'informer, à risque de redondance avec les autres professionnels de santé, sur le risque de cancer cutané et rappeler les règles de protection solaire.

Ces règles doivent être rappelées à l'instauration du traitement immunosuppresseur, à l'approche de l'été et à l'occasion de tout voyage à l'étranger ou en France.

- Entre 12 et 16 heures il faut éviter toute exposition au soleil puisqu'à ces heures-là, les rayons UV sont les plus intenses. Il faut rechercher l'ombre.
- La meilleure protection solaire reste l'habillement. Il faut mettre des vêtements, même légers comme une chemise, un pantacourt, des lunettes solaires enveloppantes ayant la norme CE (surtout CE3 ET CE4) et aussi un chapeau qui permet de protéger l'ensemble de la tête.
- La crème solaire doit être active aussi bien contre les UVA que pour les UVB et avoir un Sun Protection Factor (SPF) supérieur à 30, avec un indice UV supérieur à 30 idéalement à 50 pour les patients transplantés. La crème doit être appliquée toutes les deux heures et renouvelée après chaque baignade ou activité sportive. Il faut l'appliquer en couche suffisamment épaisse. On estime qu'il faut mettre l'équivalent d'une balle de ping pong ou de six cuillères à café en crème pour protéger efficacement l'ensemble du corps.

Rappel : Pour être efficace une crème solaire doit arrêter aussi bien les UVB que les UVA. Cette efficacité contre les UVB est évaluée avec le SPF (si une crème a un SPF de 30, cela signifie qu'il faut 30 fois plus de temps pour qu'un coup de soleil apparaisse par rapport à quelqu'un qui n'est pas protégé ou encore qu'elle laisse passer 1/30^{ème} des UV érythémateux). L'efficacité contre les UVA est mesurée par le Persistent Pigment Darkening (PPD). Pour être pleinement efficace, on impose aux fabricants d'avoir un rapport SPF/PPD < 3, idéalement il doit se rapprocher de 1.

Il est essentiel que le pharmacien rappelle que les crèmes solaires sont efficaces contre les coups de soleil mais il n'existe aucune preuve qu'elles soient efficaces pour prévenir les cancers de la peau. Seuls l'ombre et les vêtements couvrants sont efficaces.

A défaut de temps, on peut glisser une brochure dans le sac de médicaments du patient en lui expliquant l'intérêt de la lire. Le Cespharm met à notre disposition la brochure « Prévention des risques solaires : les conseils du pharmacien ». Il existe aussi des affiches à disposer sur la vitrine de la pharmacie ou proche des comptoirs « Risques solaires 4 gestes simples ». Enfin l'INPES (l'institut national de prévention et d'éducation sanitaire) met à notre disposition un dépliant « Risques solaires, ce qu'il faut savoir pour que le soleil reste un plaisir ».

Il est essentiel de rappeler que l'exposition aux UV artificiels est contre-indiquée en raison du risque ajouté de développement de tumeurs cutanées. Rappelons que le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) a classé les radiations UV émises par les lampes de bronzage artificiel comme agents cancérogènes avérés pour l'homme (groupe 1) [72].

d. Les phototypes :

Le phototype clair est un facteur de risque de sensibilité aux UV. Il procure donc un risque accru de cancer cutané. Le pharmacien doit s'efforcer de rappeler les règles de protection solaires bien sûr chez tous les patients transplantés mais en insistant particulièrement pour les phototypes I, II et III.

La description des phototypes est retrouvée dans le tableau 24 ci-dessous [73].

Tableau 24: La description des différents phototypes [73].

	Caractéristiques	Réaction au soleil
Phototype I	Peau très blanche Cheveux roux ou blonds Yeux bleus/verts Souvent des taches de rousseur	Coups de soleil systématiques Ne bronze jamais, rougit toujours
Phototype II	Peau claire Cheveux blonds-roux à châains Yeux clairs à bruns Parfois apparition de taches de rousseur	Coups de soleil fréquents Bronze à peine ou très lentement
Phototype III	Peau intermédiaire Cheveux châains à bruns Yeux bruns	Coups de soleil occasionnels Bronze graduellement
Phototype IV	Peau mate Cheveux bruns/noirs Yeux bruns/noirs	Coups de soleils occasionnels lors d'expositions intenses Bronze bien
Phototype V	Peau brun foncé Cheveux noirs Yeux noirs	Coups de soleil rares Bronze beaucoup
Phototype VI	Peau noire Cheveux noirs Yeux noirs	Coups de soleil très exceptionnels

Plus le phototype du patient est clair, plus l'indice de protection solaire (pour les UVA et UVB) doit être efficace afin de protéger au mieux le patient.

e. L'auto-examen de la peau :

Comme le recommande la HAS, l'auto-examen de la peau fait partie intégrante du dépistage des cancers cutanés. Il est du rôle du pharmacien de s'assurer que les patients connaissent son déroulement et le pratiquent. Il n'est pas compliqué à expliquer :

Il doit se dérouler 3 à 4 fois par an et durer une quinzaine de minutes. Il est préférable de le réaliser avec son conjoint si possible afin de pouvoir examiner l'ensemble du corps.

(1) Déroulement :

- Il faut se dénuder complètement dans une pièce bien éclairée, devant un grand miroir et avoir avec soi un miroir de salle de bains amovible.
- Il faut examiner dans l'ordre suivant :
 - Le visage puis les oreilles.
 - Le torse.
 - Le devant des jambes.
 - Puis on lève les bras : on regarde les aisselles et l'avant et l'arrière des bras.
 - Les mains : dos puis paumes.
 - Avec le miroir de salle de bains les parties intimes.
 - L'arrière des jambes.
 - Les pieds : plante puis entre les orteils.
 - Puis avec l'aide d'une personne le bas du dos
 - Les épaules, le cou, et le cuir chevelu.

(2) Les anomalies qui doivent alerter :

- **A** comme **Asymétrie** : deux côtés différents.
- **B** comme **Bords irréguliers**, découpés ou mal délimités.
- **C** comme **Couleurs multiples**, avec différentes tonalités de couleurs selon les endroits.
- **D** comme **Diamètre supérieur à 6 mm**, soit la taille d'une gomme de crayon.
- **E** comme **Extension progressive**, c'est-à-dire augmentation de la taille.
- **F** comme **Fragilité**, saignements ou squames.

On peut aussi prendre sa peau en photo pour les personnes ayant de très nombreux grains de beauté afin de pouvoir comparer les photos, ceci 3 à 4 fois par an. Il est plus facile de comparer des photos que de se souvenir de chacun de ses grains de beauté.

Il existe une brochure disponible en commande par l'intermédiaire du Cespharm qui se nomme « Grain de beauté ou mélanome, comment faire la différence ? » Cette brochure détaille le déroulement de l'auto-examen et les signes d'alerte permettant de différencier un grain de beauté d'un mélanome.

En rappelant les règles de protection solaire, en début d'été ou avant un voyage ou bien lors des premières prescriptions de médicaments immunosuppresseurs, le pharmacien de par sa vigilance et ses connaissances est un acteur essentiel de prévention. Il saura donner

des explications claires sur les phototypes, l'apprentissage de l'auto-examen et sur le choix d'une bonne crème solaire et d'autres moyens de protection vis-à-vis du soleil. Il aura à cœur de rappeler que les consultations chez le dermatologue se font annuellement et plus fréquemment en cas d'antécédents de cancers cutanés.

C. La vaccination du patient transplanté rénal [74, 75] :

Le patient transplanté rénal voit ses compétences immunitaires diminuer fortement en raison du traitement immunosuppresseur. L'immunogénicité des vaccins est affaiblie, ce qui diminue potentiellement l'efficacité des nouvelles vaccinations.

De manière simplifiée, on peut dire que la production d'anticorps induite par un vaccin chez un patient transplanté rénal est plus faible et de plus courte durée qu'un patient immunocompétent.

Idéalement, la majeure partie des vaccins usuellement recommandée devrait être effectuée avant la transplantation. Si ce n'est pas le cas, il convient de ne pas vacciner le patient transplanté de rein dans les six premiers mois suivant la greffe. C'est la période d'immunosuppression la plus intense, liée au plus haut risque de rejet. Il existe fréquemment une hypogammaglobulinémie (IgG<6g/l) qui semble associée à une moins bonne réponse vaccinale.

Tout ceci souligne l'importance de la primo-vaccination pré-greffe et l'utilité des rappels post-greffe.

a) Qu'en est-il des vaccins vivants atténués ?

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués formellement chez le patient transplanté en raison du risque de maladie vaccinale généralisée. Ce sont les vaccins:

- BCG
- Vaccin anti-amarile (fièvre jaune)
- Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)
- Varicelle
- Vaccin poliomyélite oral.

b) Les vaccinations recommandées chez le patient transplanté :

a. Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite :

La vaccination est obligatoire dans l'enfance avec des rappels tous les 10 ans. L'immunité des patients transplantés rénaux semble correcte mais avec une décroissance plus rapide des anticorps notamment chez l'enfant.

Il faut donc réaliser un contrôle de l'immunisation tous les 5 ans ainsi qu'avant un départ en voyage.

b. La grippe :

La vaccination antigrippale est largement recommandée chez les transplantés en raison de la gravité de la maladie et de la potentielle survenue de surinfections bactériennes et fongiques.

La vaccination se déroule entre octobre et novembre et toujours après six mois de greffe.

c. L'hépatite B :

Les patients transplantés rénaux doivent théoriquement tous être vaccinés avant la greffe d'après les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). En cas de vaccination complète avant la greffe, un contrôle annuel du titre d'anticorps est indispensable. Il y aura nécessité d'une double dose de rappel dès que le titre d'anticorps passe sous le seuil protecteur (anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/ml).

Pour les patients non vaccinés, il y aura un schéma à double dose en intramusculaire (M0, M1, M2, M6). En cas d'échec, on utilisera une vaccination intradermique avec huit doses de 5 μ g de vaccin recombinant associées à une double dose de rappel à M12.

d. Infections à pneumocoque :

On recommande la vaccination anti-pneumococcique du fait de la fréquence et de la gravité des infections à pneumocoques. Le patient doit être vacciné avant la greffe rénale puis un rappel sera effectué tous les 2 à 5 ans.

c) Les vaccinations pour le voyageur :

L'amélioration de la qualité de vie grâce à la greffe rénale permet aux patients d'envisager des projets, en particulier des voyages à l'étranger. Il faudra une consultation spécifique auprès du néphrologue référent afin d'envisager la faisabilité de tel ou tel voyage. Pour cela, il faudra plusieurs entrevues afin de déterminer les statuts sérologiques du patient et pour planifier les schémas vaccinaux nécessaires.

a. L'hépatite A :

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour tout séjour dans un pays où l'hygiène est précaire. Le schéma comporte une première dose à J0 suivi d'un rappel à M2-M6. Il faudra faire un contrôle du taux d'anticorps après 2 ans et effectuer un rappel tous les 2 ans en cas de nouvelle exposition.

b. La fièvre typhoïde :

Cette vaccination est recommandée dans tous les pays où l'hygiène est précaire. Le schéma vaccinal comporte une injection 15 jours avant le départ. La protection est valable 3 ans.

c. Infections à méningocoque :

Malgré le manque de données chez le transplanté rénal, la vaccination antiméningococcique est recommandée pour tout séjour en zone d'endémie, surtout en cas de contact étroit et prolongé avec la population.

Le schéma comporte une injection 10 jours avant le départ et la couverture vaccinale est valable 3 ans. En cas de vaccination antérieure, un rappel est préconisé pour le patient transplanté.

Un vaccin tétravalent, réservé aux centres de vaccinations internationaux, est obligatoire pour tout pèlerinage à La Mecque. Il doit dater de plus de 10 jours et de moins de 3 ans.

d. La rage :

On déconseille fortement les séjours aventureux dans des pays à haut risque situés en Afrique, en Amérique Centrale et du Sud, en Asie du Sud-Est et en Inde. Si toutefois le patient est déterminé à effectuer ce type de voyage, on pourra proposer une vaccination préventive dont le schéma d'injection intradermique se déroule à J0, J7, J21 ou J28 avec un rappel à un an puis tous les 3 ans.

e. Le choléra :

Cette vaccination n'est pas recommandée chez le voyageur qu'il soit transplanté ou non en raison de sa médiocre tolérance et de son efficacité limitée.

f. L'encéphalite japonaise :

Les données sont insuffisantes pour conseiller une telle vaccination.

g. L'encéphalite à tiques :

Les données sont insuffisantes pour conseiller une telle vaccination.

D. Risque cardiovasculaire et règles hygiéno-diététiques du transplanté rénal

a) Le risque cardiovasculaire du patient transplanté :

Depuis ces dernières années le risque cardiovasculaire des patients transplantés a augmenté. Diverses raisons peuvent expliquer ce changement notamment : le vieillissement de la population des receveurs accompagnés par la possibilité d'inscription de patients diabétiques et de patients ayant des comorbidités cardiovasculaires qui viennent accentuer le risque conféré par l'insuffisance rénale chronique ou la dialyse. Ainsi la mortalité cardiovasculaire est devenue la première cause de mortalité, avec un tiers des décès, avant les infections et les cancers.

On estime que le taux annuel de décès ou d'évènements cardiovasculaires des patients greffés est cinquante fois plus élevé que la population générale avec une incidence de 3,5 à 5% [76].

Malgré cela il est indéniable que la transplantation apporte un bénéfice en termes de survie globale et d'évènements cardiovasculaires comparé au maintien des traitements de suppléance. Gill rapporte un allongement de 6 à 8 ans de l'espérance de vie des patients

diabétiques, artéritiques ou coronariens lorsqu'ils sont greffés, par rapport à ceux sur liste d'attente [77].

Les facteurs de risques cardiovasculaires chez le transplanté rénal sont regroupés dans le tableau 25 [28] :

Tableau 25: Facteurs de risques cardiovasculaires du transplanté rénal [28].

Facteurs classiques modifiables	Facteurs classiques non modifiables	Facteurs spécifiques à la transplantation rénale	Facteurs émergents
Obésité Diabète Hypertension Hyperlipidémie Tabagisme	Sexe Age Antécédents familiaux	Immunosuppresseurs IRC Protéinurie Anémie	Inflammation Protéine C réactive Homocystéine AGE (produits avancés de glycation)

a. Le suivi cardiovasculaire global :

On comprend aisément l'importance et l'intérêt du suivi cardiovasculaire après la transplantation. Dans un souci de standardisation, la HAS a publié des recommandations concernant le suivi du patient transplanté au-delà des 3 premiers mois suivant la transplantation [78].

Les recommandations sont :

- L'objectif tensionnel doit rester inférieur à 130/80mmHg. On recommande l'automesure afin d'améliorer le suivi.
- On fait un dépistage du diabète à chaque consultation en effectuant une mesure de glycémie.
- On évalue les paramètres lipidiques tous les 6 mois avec un taux de LDL cholestérol cible inférieur à 1g/l.
- On dépiste l'obésité par le calcul de l'IMC à chaque consultation avec une prise en charge diététique adaptée en fonction des résultats.
- Le dosage de l'homocystéinémie n'est pas recommandé ainsi que son traitement curatif.
- Une évaluation cardiovasculaire annuelle est indispensable. Elle comprend la consultation chez le cardiologue avec réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie.
- On conseille fortement l'arrêt du tabagisme et la pratique progressive d'une activité physique.
- On recommande la prescription préventive de faible dose d'aspirine chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou en cas de cardiopathie ischémique connue.
- Enfin on ne propose la ligature d'une fistule artérioveineuse qu'en cas de retentissement hémodynamique ou esthétique important.

b. L'hypertension artérielle :

Elle représente la complication non immunologique la plus fréquente avec une prévalence de 60 à 80% chez les transplantés rénaux. Ceci s'explique d'une part en raison du passé d'HTA, d'IRC et de dialyse des transplantés ; pathologies dont le rôle athérogène est démontré. D'autre part les patients transplantés n'ont qu'un seul rein, il est souvent le siège de lésions parenchymateuses et ont souvent un DFG < à 60ml/min/m².

Les principales causes d'HTA sont regroupées dans le tableau 26 ci-contre :

Tableau 26: Principales causes d'HTA [28].

Le greffon	Les reins natifs	Les médicaments immunosuppresseurs
Sténose de l'artère du greffon(SAG) Néphropathie chronique d'allogreffe Récidive de la néphropathie initiale Hypertension transmise par le donneur	Sécrétion de rénine ou d'autres vasoconstricteurs	Les corticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine)

(1) Conséquences de l'HTA :

L'HTA du transplanté est une des causes essentielles de la mortalité cardiovasculaire. Une étude réalisée par Opelz et al. a mis en évidence une corrélation significativement probante entre l'HTA à un an post transplantation (PA>140/90mmHg) et la survie globale des patients [79]. Cette même étude démontre une augmentation parallèle entre la pression artérielle à un an (PA>140/90mmHg) et la perte du greffon.

(2) La HAS :

La HAS recommande de mesurer la pression artérielle à chaque consultation médicale. Une mesure ambulatoire de la tension artérielle (MAPA) peut être utile afin de dépister les éventuelles hypertensions artérielles « blouse blanche ». Quant à l'automesure tensionnelle, elle est plutôt indiquée pour évaluer l'efficacité du traitement antihypertenseur donné.

Les chiffres tensionnels doivent être inférieurs à 130/80mmHg.

(3) Le traitement :

Il est donc nécessaire de traiter l'hypertension artérielle du patient transplanté rénal. En plus des règles hygiéno-diététiques, le médecin peut utiliser toutes les classes d'antihypertenseurs (les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques). Afin d'obtenir un contrôle optimal on a souvent recours à une combinaison de deux ou trois antihypertenseurs. Il convient de ne pas ajouter d'antihypertenseur ou de ne pas en modifier la posologie simultanément à celle d'un traitement immunosuppresseur pour faciliter l'interprétation d'un

éventuel effet secondaire comme une élévation de la créatinine ou pour évaluer l'efficacité du traitement.

c. Les hyperlipidémies [80] :

Les anomalies lipidiques chez le transplanté de rein correspondent le plus souvent à une élévation des taux plasmatiques des triglycérides sanguins (TG) et du cholestérol total. L'hyperlipidémie représente une complication fréquente après la transplantation rénale avec :

- 63% des patients ayant un cholestérol total > à 6,2mmol/l (soit 240mg/dl).
- 60% des patients ayant un taux de LDL-cholestérol > à 3,4mmol/l (soit 130mg/dl).
- 36 % des patients ayant un taux de triglycérides > à 2,3mmol/l (soit 200mg/dl).

Il existe de multiples facteurs de risque :

- Le sexe masculin
- L'âge
- La ménopause
- L'obésité
- L'hyperinsulinémie
- La dysfonction rénale
- La protéinurie
- Le syndrome néphrotique
- Prédisposition génétique
- Médicaments antihypertenseurs
- Hyperlipidémie avant transplantation
- L'alimentation riche en hydrates de carbone
- L'intolérance au glucose ; le diabète
- Médicaments immunosuppresseurs (les corticoïdes, anticalcineurines et les inhibiteurs de mTOR)

(1) Intérêts d'une prise en charge des dyslipidémies :

L'étude ALERT a étudié l'impact de l'utilisation de fluvastatine vs placebo chez 2102 patients transplantés de rein ayant un cholestérol total compris entre 4 à 9 mmol/l.

Les patients traités par fluvastatine ont vu leur taux de LDL-cholestérol diminuer de 32% associé à une diminution de 35% de l'incidence de mort cardiaque ou infarctus du myocarde non mortel [76].

(2) La prise en charge de l'hyperlipidémie :

La HAS estime que les patients transplantés rénaux sont à haut risques cardiovasculaires. Par conséquent l'objectif des traitements est de ramener le LDL-cholestérol en dessous de 1g/l. A noter que le régime hypocalorique et hypolipidique associé à une diminution de la consommation d'alcool et une activité physique ne sont que très rarement suffisants pour atteindre l'objectif fixé par la HAS. Il est donc souvent nécessaire d'avoir recours aux statines à faible dose.

d. Le diabète :

(1) Définition du diabète [81] :

Il convient de définir précisément le diabète. Nous utiliserons la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le diabète est défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids) associé à une glycémie non à jeun d'au moins 2g/l (11,1mmol/l) ou d'une glycémie à jeun d'au moins 1,26g/l (7mmol/l).

L'hyperglycémie modérée à jeun est définie par une glycémie comprise entre 1,1g/l et 1,26g/l (6,1mmol/l à 7mmol/l).

Une étude française monocentrique, ayant comme critères ceux de l'OMS, réalisée sur 527 patients objective la prévalence du diabète post transplantation (DPT). Les résultats de cette étude montrent une incidence de 6,3%, 8,5% et 11% respectivement à 3, 12 et 36 mois post-transplantation [82].

(2) Les facteurs de risque de DPT [83]:

Les facteurs de risques liés au receveur :

- L'âge élevé ;
- Le sexe masculin ;
- Une histoire familiale de diabète ;
- Le poids lors de la transplantation (IMC > 25 ou 30 kg/m²) ;
- L'IMC maximal atteint avant la transplantation ;
- L'origine afro-américaine et sud-américaine ;
- Le niveau d'éducation bas du patient ;
- L'infection par le virus de l'hépatite C ;
- La glycémie à jeun et l'intolérance au glucose pré-transplantation.

Les facteurs liés à la transplantation :

- Le sexe masculin du donneur ;
- Le donneur cadavérique mort par rapport au donneur vivant ;
- La survenue d'au moins un épisode de rejet aigu ;
- L'infection par le cytomégalovirus ;
- Le traitement immunosuppresseur notamment le tacrolimus, les inhibiteurs de mTOR et les corticoïdes.

(3) Conséquences du diabète post-transplantation :

Les transplantés rénaux avec DPT ont une survie à 5 ans plus faible par rapport aux greffés normo glycémiques 70% vs 93%. Cette surmortalité étant la conséquence d'une plus grande fréquence d'événements cardiovasculaires [84].

(4) Comment réduire les risques de survenue de DPT ?

Certains facteurs de risque ne sont pas modifiables comme l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de diabète, l'IMC maximal pré-greffe, l'origine, l'ethnie et la glycémie pré-transplantation du receveur et concernant le donneur : le sexe et l'âge.

Néanmoins certains facteurs sont susceptibles d'être améliorés grâce à une prise en charge adaptée ou des modifications thérapeutiques. Ce sont notamment le poids et l'IMC lors de la transplantation, les infections par le virus de l'hépatite C et le cytomégalovirus ainsi que certains immunosuppresseurs.

Ainsi lorsqu'un patient est affecté par le virus de l'hépatite C il convient de traiter le patient en attente de transplantation afin d'éradiquer le virus. Afin de diminuer le risque de primo-infection ou de réactivation par le cytomégalovirus on utilise des traitements prophylactiques continus lors des six mois de greffe.

La surcharge pondérale, quant à elle, est le facteur de risque de DPT le plus fréquemment rapporté. Le seul moyen de l'améliorer est la prise en charge diététique par un nutritionniste et de s'assurer que les règles hygiéno-diététiques sont appliquées par le patient.

Les patients qui ont déjà un historique de diabète familial ou un surpoids ont tendance à prendre plus de poids que les personnes ayant un IMC normal et une part plus importante est sujette à l'apparition de diabète de novo s'ils sont traités par tacrolimus. Ainsi la prise en charge cardiovasculaire doit débuter lors de la mise sur liste d'attente [85].

(5) Les traitements immunosuppresseurs [86] :

HEISEL et al. ont réalisé une étude dont le but est de déterminer l'impact du choix de l'anticalcineurine sur l'incidence du DPT. Les résultats indiquent une incidence de 9,8% de DPT sous tacrolimus vs 2,7% sous ciclosporine. Soit un risque relatif de 3,7.

La solution envisagée fut alors d'effectuer la conversion des anticalcineurines vers d'autres médicaments immunosuppresseurs [87].

Ainsi GHISDAL et al. ont mené une étude comparant deux groupes. L'un recevant en continu du tacrolimus versus un autre groupe ayant subi une conversion tacrolimus vers ciclosporine. Cette conversion permit au groupe prenant de la ciclosporine d'obtenir une diminution significative de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée par rapport au groupe ayant continué le tacrolimus. Cette étude montre aussi qu'après un an de suivi, on observe une rémission du DPT de 42% des patients sous ciclosporine versus 0% sous tacrolimus. La rémission du DPT étant définie comme une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/l sans traitement antidiabétique.

Il en est de même pour les corticoïdes qui sont connus pour induire un diabète par insulino-résistance [88]. Dans une étude BOOTS et al. ont comparé deux groupes, l'un ayant eu un arrêt précoce en stéroïdes à 7 jours post-transplantation versus l'autre groupe ayant un

sevrage plus tardif entre 3 et 6 mois. A un an post transplantation il y avait, dans le groupe arrêt précoce en stéroïdes seulement 8% de DPT versus 30,3% dans le groupe arrêt tardif.

On comprend bien l'intérêt de repérer le plus tôt possible les patients à hauts risques de diabète afin de leur proposer des protocoles d'immunosuppression adaptés en privilégiant, si possible, la ciclosporine par rapport au tacrolimus et un arrêt le plus précoce possible en corticostéroïdes afin de limiter le plus possible la survenue d'un DPT.

Au regard de ces faits on comprend l'intérêt majeur qu'ont les praticiens à dépister, prévenir et traiter les facteurs de risque responsables d'une surmortalité cardiovasculaire le plus souvent à l'aide de thérapeutiques médicamenteuses.

Il existe un dénominateur commun pouvant influencer, dans une certaine mesure, l'impact qu'ont les maladies cardiovasculaires sur le devenir au long du greffé de rein : il s'agit des mesures hygiéno-diététiques. Ce terme regroupe les habitudes de vie aussi bien en termes de nutrition qu'en termes d'activité physique.

b) Les mesures hygiéno-diététiques :

Il n'est pas possible de donner « un régime du transplanté rénal » pour la simple et bonne raison que de multiples facteurs vont entrer en jeu dans les besoins nutritionnels de chacun.

Ainsi il est facile à comprendre qu'un obèse, diabétique, hypertendu préalablement à la greffe n'a pas les mêmes restrictions qu'un patient de poids normal, normo glycémique et sans hypertension.

Néanmoins il convient de rappeler quelques règles essentielles nécessaires à un équilibre alimentaire optimal permettant de profiter au mieux des avantages que procure la greffe rénale tout en limitant les risques de la polymédication.

a. Equilibre alimentaire [89] :

(1) L'apport énergétique quotidien et sa répartition

L'apport énergétique quotidien est l'énergie nécessaire à l'organisme pour la réalisation de ses fonctions essentielles comme le métabolisme de base et la thermorégulation ainsi que des fonctions subsidiaires comme l'activité physique. Si cet apport énergétique est strictement individuel et dépend de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'activité physique on peut définir les apports énergétiques normaux :

- 2400 kilocalories/jour (kcal/j) pour un homme de 70kg ;
- 1900 kcal/j pour une femme de 60kg.

Cette énergie provient de la digestion et l'assimilation de cinq nutriments:

- Les protides : 4kcal/g d'aliment ;
- Les glucides : 4kcal/g d'aliment ;
- Les lipides : 9kcal/g d'aliment ;

- Les vitamines et les sels minéraux : 0kcal/g.

L'alcool fournit lui aussi une quantité importante d'énergie à raison de 7kcal/g d'alcool.

La répartition idéale de l'apport énergétique provenant des 3 sources de nutriments fournissant de l'énergie est :

Un apport protéique d'origine animale et végétale de manière égale et devant représenter 15% de l'apport énergétique total (AET).

A peu près un tiers (soit 30-35%) de l'apport énergétique doit provenir des lipides. Il existe différents types d'acide gras plus ou moins bénéfiques pour la santé. Idéalement la répartition des acides gras doit être celle décrite dans le tableau 27 ci-contre :

Tableau 27: Répartition idéale des acides gras dans l'alimentation [89].

Type d'acide gras (AG)	Besoin en % de la fraction lipidique
AG saturés	≤25%
AG mono-insaturés	≥60%
AG polyinsaturés	≥15% avec un rapport oméga 6/oméga 3 (AG linoléique/ AG α-linolénique) = 5

Enfin le reste de l'énergie soit 50 à 55% de l'apport énergétique total doit être apporté par les glucides dont moins de 10% doit provenir directement du sucre ou de produits sucrés.

L'eau doit être absorbée en quantité suffisante environ 35 à 45 ml/kg.

Les fibres alimentaires doivent être apportées à raison de 30 à 40g par jour.

(2) Répartition de l'apport au cours de la journée

La quantité d'énergie apportée par chaque repas dépend notamment de l'âge de l'individu en question. Les proportions sont indiquées dans le tableau 28 ci-contre :

Tableau 28: Répartition des apports énergétiques au cours de la journée [89].

Repas	Enfant/adolescent	Adulte	Personne âgée
Petit déjeuner	25%	20 à 25%	20%
Collation matin	/	/	5%
Déjeuner	35 à 40%	40%	40%
Goûter	10%	/	5%
Dîner	30 à 40%	35 à 40%	30%

Afin de faciliter et promouvoir l'équilibre alimentaire, le Gouvernement Français a mis en place le « Programme Nutrition National Santé » depuis 2001.

Grâce à ce programme on identifie clairement les sept groupes d'aliments auxquels on associe le sel et l'activité physique. Ce programme permet de définir dans quelles mesures il faut consommer tel ou tel type d'aliment, le pourquoi de ces recommandations ainsi que les moyens permettant d'y parvenir.

(3) Les sept groupes d'aliments

- Groupe 1 : Les boissons
 - Il est conseillé de boire de l'eau à volonté pendant ou en dehors des repas ;
 - On privilégie les boissons peu sucrées comme le thé et le café ;
 - On limite la consommation de boissons sucrées comme les sodas et jus de fruits.
 -
- Groupe 2 : Fruits et légumes
 - L'idéal est de consommer 5 portions de fruits et légumes par jour.
 - A chaque repas et en cas de petits creux.
 - Qu'ils soient cuits, crus, naturels ou préparés.
 - Frais, surgelés ou en conserve.
 - Une portion de fruit correspond à 80 à 100g soit :
 - 1 banane, pomme, poire, orange, pêche ;
 - ½ mangue ou pamplemousse ;
 - ¼ de pastèque ;
 - 2 kiwis, abricots, prunes, clémentines, kaki ;
 - 1 verre de jus de fruit ;
 - 3 dattes et pruneaux secs ou 4 abricots secs ;
 - Une compote sans sucre ajouté.
 - Une portion de légume correspond à :
 - Une petite assiette de crudités ou de légumes cuits ;
 - Un bol de soupe de 250 ml ;
 - 1 tomate, ½ avocat, 1 endive, 1-2 carottes ;
 - 1 part de salade.

Les fruits et légumes ont l'avantage d'être riches en vitamines et minéraux ainsi qu'en fibres alors qu'ils sont pauvres en sucres et lipides.

- Groupe 3 : Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs
 - On doit les consommer à chaque repas selon l'appétit et l'activité de l'individu.
 - On privilégie la variété en multipliant les sources notamment les céréales complètes plus riches en fibres.
 - 1 portion correspond à :
 - 150 g cuits soit 50 à 60 g crus (pâtes, riz, légumineuses) ;
 - 60 g de pain ou ¼ de baguette ;

Les féculents et légumes secs sont la source principale de glucides d'absorption lente. Ils sont riches en fibres notamment les céréales complètes et légumineuses et pauvres en lipides.

➤ Groupe 4 : Lait et produits laitiers

- Il est recommandé de consommer 3 à 4 produits laitiers par jour (4 si personnes âgées).
- Il faut privilégier la variété : lait de vache et de chèvre, yaourt nature ou aux fruits, les fromages à pâte cuite qui sont les plus riches en calcium mais aussi les plus riches en lipides.
- Une portion de produits laitiers correspond à 250 mg de calcium soit :
 - 30g de fromage à pâte cuite ;
 - 1 pot de yaourt de 125g ;
 - 1 pot de fromage blanc ou de faisselle de 100g ou deux petits suisses ;
 - 1 verre de lait de 250ml ;
 - 1/8 de camembert.

Les produits laitiers sont la principale source de calcium de l'alimentation. Les fromages s'ils sont riches en calcium le sont aussi en lipide d'origine animale dont il faudra surveiller la consommation.

➤ Groupe 5 : Viandes, volailles, produits de la pêche et œufs

- On recommande leur consommation 1 à 2 fois par jour en quantité inférieure à celle de l'accompagnement.
- Il faut privilégier les viandes les moins grasses comme les volailles et le jambon, en limitant les viandes les plus grasses comme le mouton, le porc et certaines parties du bœuf.
- Il faut manger au moins deux fois par semaine du poisson.
- Une portion correspond à
 - 100 à 120 g de viande ;
 - 100 à 150g de poisson ;
 - 2 œufs (moins de 6 par semaine);
 - 2 tranches de jambon.

Ce groupe est la principale source de protéines de l'alimentation mais aussi de graisses d'origine animale.

➤ Groupe 6 : Les matières grasses ajoutées

- Il faut en limiter la consommation en particulier les graisses d'origine animale (beurre et crème).
- En privilégiant la variété et notamment les graisses d'origines végétales comme les huiles de colza ou d'olive.

Ce groupe permet l'apport de lipides et notamment des acides gras essentiels à l'organisme. Les lipides sont responsables de la satiété et permettent donc de limiter l'AET.

Le tableau 29 suivant permet de choisir les huiles contenant le plus d'acides gras essentiels, qui sont des AG non synthétisés par l'organisme et donc doivent nécessairement être apportés par l'alimentation.

Tableau 29: Teneur en acides gras essentiels des huiles courantes [89].

Riches en acide oléique	Riches en acide linoléique Oméga 3	Riches acide α-linoléique Oméga 6
Olive Arachide Colza	Tournesol Mais Pépin de raisin Soja	Colza Soja Noix Germe de blé

Malheureusement toutes les huiles ne résistent pas de la même façon à la cuisson. Les huiles polyinsaturées se dégradent facilement à la cuisson il est donc important de les utiliser en assaisonnement. Le tableau 30 ci-contre permet de savoir quelle est l'utilisation la plus à même de garder les propriétés des différentes huiles végétales.

Tableau 30: Utilisation des huiles végétales préservant les propriétés des acides gras [89].

Fritures et cuissons	Assaisonnements
Olive Arachide Tournesol Mais Pépin de raisin	Colza Soja Noix Germe de blé olive

➤ **Groupe 7 : Les produits sucrés**

- Il faut en limiter la consommation, ils n'apportent pas de nutriments en particulier et cumulent des proportions importantes de sucres rapides et de graisses (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, chocolat et glaces).
- Il faut limiter la quantité de boissons sucrées.

Le Programme Nutrition Nationale Santé définit, en plus des sept groupes d'aliments, deux repères nutritionnels que sont le sel et l'activité physique.

➤ **Le sel :**

La consommation française actuelle estimée est de 8,5g par jour : or, le PNNS recommande une consommation de 8g pour les hommes adultes et 6,5g pour les femmes adultes. Cette consommation importante de sel provient notamment de notre consommation de plats industriels tout préparés.

- Il faut donc en limiter la consommation en diminuant l'ajout de sel dans les eaux de cuisson et dans l'assiette.
- Il faut lui préférer des aromates pour relever le goût des aliments.
- Il faut limiter les aliments particulièrement riches en sel comme les biscuits apéritifs salés, la charcuterie, les plats du commerce tout préparés, et le fromage.

➤ L'activité physique :

Lorsque l'état de santé le permet il est recommandé d'effectuer l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour.

Après avoir détaillé les bases de l'équilibre alimentaire de manière générale il convient de s'intéresser plus particulièrement au patient transplanté de rein. Nous l'avons vu précédemment, le patient transplanté est un patient à haut risque cardiovasculaire susceptible de souffrir d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, d'obésité et de dyslipidémie.

Chacune de ces pathologies nécessite l'application de mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures font partie intégrante de la prise en charge globale des pathologies précédemment nommées.

b. La post transplantation immédiate et au long cours

Des recommandations nutritionnelles émanant de plusieurs « guidelines » spécifiques aux patients transplantés rénaux sont énoncées dans un dossier de la Clinical Nutrition Research [90].

En post transplantation immédiate, c'est-à-dire lors des 3 mois suivant la transplantation rénale, on conseille un apport énergétique total de 30-35 kcal/kg et un apport en protéines de 1,3-2,0 g/kg. Ceci afin de se trouver en situation d'anabolisme en période post-opératoire. Au long cours, donc après cette période de 3 mois, on recommande une diminution de ces apports pour aboutir à un AET de 25-30 kcal/kg et 0,8-1,2 g/kg de protéines pour éviter la prise de poids et de fatiguer le rein par une prise trop importante de protéine.

c. L'hygiène alimentaire [91] :

Il est évident que le patient transplanté -et donc- immunodéprimé doit porter une attention particulière à son alimentation. Ceci ne doit pas se limiter au lavage des mains juste avant de passer à table. Ces règles sont à appliquer au cours de la première année post transplantation et particulièrement au cours des 3 premiers mois pour limiter le risque d'infections par l'alimentation.

(1) Lors de l'achat des produits :

Tous les produits surgelés, en conserves et UHT sont autorisés il convient de respecter les conditions de conservation et la date limite de conservation (DLC) ou date limite d'utilisation optimale (DLUO).

Il convient de terminer la liste de courses par les aliments frais et surgelés. Une fois choisis ils doivent rester dans un sac isotherme jusqu'au domicile du patient et être mis au réfrigérateur ou surgélateur dès que possible.

(2) Lors de la préparation et la consommation :

Il faut se laver les mains avant la préparation des aliments et éloigner les animaux domestiques le plus possible de la cuisine. Il est essentiel de laver soigneusement les fruits et légumes qu'ils soient mangés crus ou cuits.

Eviter certains types d'aliments pour diminuer le risque de salmonellose et listériose :

- Eviter les produits laitiers et yaourts non pasteurisés.
- Eviter les fromages à la coupe et à moisissures externes ou internes. Il faut privilégier :
 - Tous les fromages à pâte cuite : Gruyère, Comté, Parmesan, Emmental.
 - Fromages de Hollande : Gouda, Edam, Babybel, Mimolette, etc.
 - Fromages fondus : Vache-qui-rit, Kiri, P'tit Louis.
 - Fromages frais : Saint-Morêt, Chanteneige, Chavroux, Feta, Mozzarella, etc.
 - Fromages au lait pasteurisé : Camembert, Caprice des Dieux, Brie.
- On évite les œufs lorsque le jaune est cru ou peu cuit (en mayonnaise maison, à la coque, mollet, pochés et au plat). On préférera les omelettes bien cuites.
- Les viandes et poissons crus sont à bannir (carpaccio et sushis notamment).

d. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est le plus souvent associée aux MCV, à un excès pondéral, un diabète ou une dyslipidémie. Néanmoins il existe aussi des HTA isolées.

On estime que 30% des hypertendus sont sensibles à l'apport de sodium mais il n'existe pas de moyen d'identifier les personnes sensibles ou non autrement que par la limitation des apports sodés. Ainsi les recommandations émises, préconisent un apport compris entre 4 à 6 de chlorure de sodium ou sel par jour et pour tous les patients hypertendus [92].

Les mesures hygiéno-diététiques de l'HTA vont avoir pour but de diminuer la consommation en sel et d'augmenter celle de potassium. Il faut favoriser une réduction pondérale en adaptant un régime alimentaire riche en fruits et légumes et limiter la consommation d'alcool qui favorise la prise de poids. L'exercice physique, selon l'état physique du patient, est un élément essentiel pour le contrôle de la tension artérielle et permet une réduction pondérale autre que par l'alimentation.

(1) Limitation de la consommation en sel

Il convient de faire connaître au patient les aliments particulièrement riches en sodium. Cela ne devrait pas être un problème au vu du long passé de restriction que les insuffisants rénaux chroniques ont connu. Une liste des principaux aliments riches en sel a été éditée par l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) en 2001 disponible en annexe 3 [93].

Il est aussi conseillé de ne pas mettre la salière sur la table et de limiter de saler les aliments lors de la cuisson en favorisant, selon les goûts, l'utilisation d'arômes et de condiments permettant d'améliorer le goût de certains aliments fades. (Poivre, ail, oignon, échalote, épices).

Il faut aussi limiter la consommation de réglisse (qui contient de la glycyrrhizine hypertensive) ainsi que des sodas, même sans sucre, riches en sel.

Il est de notre devoir professionnel de pharmacien d'avoir une attention toute particulière sur la forme galénique des médicaments. Il faut déconseiller, si possible, les formes effervescentes des médicaments notamment les antidouleurs qui peuvent être pris pluri quotidiennement et au long cours. Le tableau 31 ci-dessous exprime la teneur en sodium et en sel des principaux antidouleurs disponibles en France.

Tableau 31: Teneur en sodium des principaux antidouleurs en France [44].

Nom de médicament	Teneur en sodium par comprimé en mg	Teneur en sel par comprimé en mg
Doliprane® 500mg	408	1035
1000mg	408	1035
Efferalgan® 500mg	412,4	1046
1000mg	370	939
Dafalgan® 500mg	412,4	1046
1000mg	370	939
Claradol® ou Claradol caféiné®	422	1071
Codoliprane® 500/30mg	410	1040
Dafalgan codéiné® 500/30mg	380	964
Zaldiar® / Ixprim®	179,4	455

A la vue de ce tableau, on comprend bien l'importance du conseil du pharmacien dans le choix d'une galénique adaptée au patient hypertendu. Il faudra donc privilégier les formes comprimés secs ou les sachets (qui contiennent souvent du saccharose) si le patient a un problème de déglutition.

(2) Augmentation des apports en potassium, magnésium et calcium.

L'alimentation générale des Français est trop riche en sel et pauvre en potassium. Un doublement de la consommation journalière en potassium (60 à 120 mmol/jour) entraîne une diminution de la tension artérielle de 4,4/3,5 mmHg. Il est donc essentiel de favoriser une alimentation riche en potassium. Le potassium est présent en quantité importante dans les fruits secs et oléagineux ainsi que dans les légumes.

Ainsi en suivant les recommandations du PNNS il est assez facile d'obtenir un apport suffisant en potassium. De plus les aliments riches en potassium le sont aussi, pour la plupart, en magnésium.

Le tableau 32 ci-dessous liste les aliments riches en potassium et les teneurs respectives.

Tableau 32: Les aliments riches en potassium et leurs teneurs respectives [89].

Aliments	Potassium pour 100 g en mg
Abricots secs	1520
Pruneaux	669
Amandes	860
Pâtes d'amandes	261
Cacahuètes grillées	810
Pomme ou poire, orange, une tranche d'ananas, 10 fraises, 5 cerises, une tranche de pastèque, 6 grains de raisins, ¼ de banane, 2 abricots, 1 kiwi	123
Chocolat noir 70% cacao	700
Chocolat noir 40% cacao	380
Pain complet	210
Riz complet	79
Muesli	310
Lentilles	810
Pomme de terre	410
Epinard	662
Avocat	650
Champignon	520

Néanmoins la kaliémie du patient est surveillée régulièrement et il n'est pas exclu qu'une hyperkaliémie soit détectée et de ce fait entraîne une restriction des apports en potassium.

(3) Réduction pondérale

L'excès pondéral expliquerait à lui seul 11 à 25% des hypertensions artérielles [94].

Ainsi la mise en place d'une alimentation équilibrée décrite dans le PNNS devrait contribuer à elle seule à améliorer le contrôle de l'HTA. Plusieurs études vont dans ce sens et les résultats à court terme sont impressionnants. Ainsi une réduction de 1,1/0,9 mmHg est obtenue pour chaque kilo de poids perdu [94].

Il est recommandé une perte équivalente à 10 % du poids en cas de surcharge pondérale.

(4) Exercice physique

La pratique sportive est un excellent moyen de contrôle pondéral. Mais l'activité physique a aussi par elle-même une action bénéfique sur l'hypertension. Ainsi dans une méta-analyse, les patients pratiquant régulièrement de l'exercice aérobic avaient une réduction tensionnelle moyenne de 3,8/2,6 mmHg par rapport aux patients sédentaires. Cette réduction tensionnelle était encore plus marquée, 4,9/3,7 mmHg, chez les patients hypertendus.

Ainsi on ne saurait que trop recommander la pratique sportive quotidienne, lorsque l'état du patient transplanté le permet, équivalent à 30 minutes de marche rapide par jour.

(5) Consommation d'alcool :

Il existe une relation positive entre la consommation d'alcool et la pression artérielle [94]. La HAS recommande donc une limitation de la consommation d'alcool à 30g/jour pour les hommes (soit 3 verres/jour) et 20g/jour pour les femmes (soit 2 verres/jour).

On peut résumer les recommandations hygiéno-diététiques de l'hypertension artérielle [93]:

- Limitation de la consommation en sel : $\text{NaCl} < 6\text{g/j}$.
- Réduction du poids en cas de surcharge pondérale pour atteindre un $\text{IMC} < 25\text{kg/m}^2$ ou, si cela n'est pas possible, avoir une baisse de 10% du poids initial.
- Limitation de la consommation d'alcool : < 3 verres par jour pour l'homme et < 2 pour la femme.
- Arrêt du tabac, si besoin avec un accompagnement du sevrage tabagique.
- Régime alimentaire riche en fruits et légumes ; pauvre en graisses saturées.
- Pratiquer une activité physique régulière adaptée à l'état clinique du patient. Environ 30 minutes 3 fois par semaine.

e. L'obésité [92, 95] :

L'obésité est une maladie chronique caractérisée par un excès de masse grasse responsable de conséquences néfastes pour la santé. Classiquement on estime le degré d'obésité ou de surpoids à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC correspond au poids en kilogramme divisé par la taille au carré et est exprimé en kg/m^2 .

C'est une manière très simple de caractériser l'obésité qui a de nombreuses limites puisque l'IMC ne tient pas compte du pourcentage des différents compartiments du corps (masse grasse, masse maigre, masse osseuse et eau). Néanmoins elle permet une classification facile en différents stades. Ces stades sont regroupés dans le tableau 33 ci-dessous :

Tableau 33: Les différents stades de l'obésité selon l'IMC [92].

Classe de l'obésité		IMC (kg/m ²)
Poids normal		18,5-24,9
Surpoids		25,0-29,9
Obésité	modérée	30,0-34,9
	sévère	35,0-39,9
	morbide	≥40

Notre patient transplanté de rein, s'il est obèse, possède des comorbidités cardiovasculaires. Cela impose une prise en charge de l'obésité, l'objectif de la prise en charge nutritionnelle du patient sera une réduction pondérale comprise entre 5 et 15% du poids total. Ceci afin de diminuer la mortalité cardiovasculaire associée à l'excès de poids.

Le seul moyen d'atteindre cet objectif est d'avoir une prise en charge globale du patient au niveau nutritionnel et psychologique. C'est un travail dans la durée, il faut donc que le patient soit dans une démarche volontaire. Il ne doit pas subir ces changements d'habitudes de vie mais il doit être l'acteur principal. Idéalement ce travail doit commencer dès la mise sur liste d'attente de greffe.

Cette prise en charge va avoir pour but de changer les habitudes de vie aussi bien alimentaires que physiques. Elle ne peut avoir lieu qu'après une évaluation globale du mode de vie du patient et de son environnement psychosocial. Cette prise en charge sera donc strictement individuelle mais on peut énoncer quelques éléments communs à divers types de patients.

(1) La prise en charge nutritionnelle

➤ L'apport énergétique

On ne parlera pas ici de régime, qui possède une connotation négative, mais on va changer les habitudes nutritionnelles pour retrouver un équilibre alimentaire optimal. Les recommandations émises par le PNNS sont tout à fait valables et même essentielles afin de faire comprendre au patient comment retrouver une hygiène de vie saine.

On va proposer une alimentation normo calorique voire légèrement hypocalorique (1600-1800kcal pour une femme et 1800-2000 pour un homme).

L'essentiel de l'éducation du patient vise à supprimer les comportements alimentaires qui ont abouti à l'excès de poids :

Il faut encourager la prise d'un petit déjeuner suffisamment copieux. A tort beaucoup de patients en excès de poids sautent le petit déjeuner en pensant diminuer l'apport énergétique total de la journée mais cela favorise le stockage au repas suivant.

En cas de gros repas prévu, il est nécessaire de rappeler qu'il ne faut pas sauter de repas avant ou après, cela amène l'organisme à stocker lors des repas suivants.

Il faudra limiter le grignotage au cours de la journée. Si nécessaire on pourra proposer une collation dans l'après-midi. Une collation ne doit pas contenir uniquement des produits sucrés types barres chocolatées. Elle doit être composée d'un fruit, d'un yaourt ou d'un fromage et d'un peu de pain.

Il est important de limiter au maximum la consommation d'alcool. L'alcool est une source d'énergie importante un gramme d'alcool fournit 7 kcal. Un verre d'alcool correspond à 10 grammes soit 70 kcal. C'est un apport énergétique non négligeable.

➤ Les courses

Les courses doivent être effectuées après un repas, cela va limiter l'envie de « remplir le panier à provisions » notamment avec des « produits plaisirs ». Il est important de prévoir un programme alimentaire pour la semaine, ainsi lors des courses le patient suivra la liste de courses et ne sera pas tenté de visiter chaque rayon du supermarché. Il est utile de lire les étiquettes des produits achetés dans le commerce de manière à prendre conscience des aliments plus ou moins sains présents dans notre assiette

➤ Le repas

Il est important que le patient s'implique dans la réalisation des repas si son état et emploi du temps le permettent. Il faut éviter de mettre les plats sur la table, on se sert de manière raisonnable et l'on ne se ressert pas.

Il faut réapprendre à manger doucement, il faut prendre le temps de mastiquer chaque bouchée cela fait partie du processus de digestion et de rassasiement. En cas de tachyphagie, il peut être intéressant de poser les couverts entre chaque bouchée. Un repas pris lentement apportera une plus grande satiété qu'un repas pris debout sur le pouce.

Pour éviter les envies de grignotage, il est important d'avoir une sensation de satiété jusqu'au repas suivant. La consommation d'aliments riches en fibres et de glucides à index faible glycémique et absorption lente est indispensable (féculents, légumineuses). Ci-dessous le tableau 34 indiquant la teneur en fibre alimentaire des principaux aliments quotidiens.

Tableau 34: Les aliments riches en fibres végétales et leurs teneurs respectives [96].

Aliments	Fibres alimentaires (g/100g d'aliment)
CEREALES	
Blé	
Son	47,5
Pain complet	8,5
Pain blanc	2,7
Riz	
Complet	9,1
Blanc	3,0
Avoine, flocons	7,2
LEGUMINEUSES	
Haricots blancs	25,5
Pois chiches	15,0
Lentilles	11,7
Petits pois	6,3
LEGUMES	
Carottes	3,7
Pommes de terre	3,5
Chou vert	3,4
Laitue	1,5
Tomates	1,4
FRUITS	
Amandes	14,3
Noix	5,2
Bananes	3,4
Poires	2,4
fraises	2,1
pommes	1,4

(2) L'activité physique

La sédentarité est un des facteurs favorisant le plus la prise de poids. Avant de proposer une « activité physique », il convient de faire bouger le patient.

On peut conseiller :

- D'aller au travail à pied, de descendre un arrêt de métro plus tôt ou de garer son véhicule un peu plus loin.
- De prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur.
- De marcher régulièrement idéalement 30 à 45 minutes par jour.
- Après un certain temps on peut proposer des activités plus soutenues comme la natation qui permet de s'affranchir du poids de l'individu.

La HAS a publié un tableau d'équivalence des activités physiques en fonction de leurs intensités.

Tableau 35: Equivalence de différentes activités physiques [95].

Tableau d'exemples d'activités physiques (marche, vie quotidienne, loisirs, sports) en fonction de leur intensité d'après la SFN, 2005		
Intensité	Exemples d'activités	Durée
Faible	Marche lente (4 km/h)	45 minutes
	Laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique	
Modérée	Pétanque, billard, bowling, Frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table (en dehors de la compétition)	30 minutes
	Marche rapide (6 km/h)	
	Jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charges de quelques kg	
	Danse de salon	
Élevée	Vélo ou natation « plaisir », aqua-gym, ski alpin	20 minutes
	Marche en côte, randonnée en moyenne montagne	
	Bêcher, déménager	
	Jogging (10 km/h), VTT, natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis (en simple), squash	

Les durées mentionnées de façon indicative sont celles correspondant à un volume d'activité physique équivalent à 30 minutes d'activité d'intensité modérée

Ainsi on encourage le patient à rompre le cycle de la sédentarité, il est conseillé de pratiquer l'équivalent de 2h30 par semaine d'activité d'intensité modérée.

f. Les dyslipidémies [92] :

Les dyslipidémies sont très fréquentes chez les patients transplantés de rein. Une des raisons principales est le risque important d'hyperlipidémie secondaire liée aux traitements immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes et sirolimus).

On fait une exploration des anomalies lipidiques (EAL) afin de déterminer si le patient a une dyslipidémie. Le tableau 36 représente les valeurs d'un bilan lipidique normal :

Tableau 36: Valeurs usuelles du bilan lipidique [92].

Cholestérol	4,10 – 5,20 mmol/l	1,6 – 2,0 g/l
Triglycérides	0,40 – 1,70 mmol/l	0,35 – 1,50 g/l
HDL-cholestérol	>1,0 mmol/l	>0,40 g/l
LDL-cholestérol	<2,6 mmol/l	<1,00 g/l

Comme le patient transplanté est un patient considéré à haut risque cardiovasculaire l'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1g/l. Les praticiens auront le plus souvent recours aux statines parfois au fibrates ou à la supplémentation en acide gras essentiels. Néanmoins il est évident qu'à eux seuls les traitements hypocholestérolémiants sont insuffisants pour atteindre l'objectif de prise en charge.

Ainsi les thérapeutiques médicamenteuses doivent être accompagnées de mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures visent à limiter l'apport en lipide de l'alimentation mais aussi de privilégier les acides gras d'origine végétale (mono et polyinsaturés) en limitant l'apport d'acide gras d'origine animale (saturés).

Il faut donc modifier le plus souvent la ration alimentaire en lipide quantitativement mais surtout qualitativement. Comme le recommande le PNNS il faut un apport en lipide correspondant à 35% de l'AET quand cet apport est le plus souvent de 40%. Mais les changements les plus durs à effectuer vont consister à modifier la provenance et la qualité des acides gras.

Il va falloir diminuer la consommation des acides gras saturés dont le potentiel athérogène est connu depuis les années 50. Ils entraînent une augmentation du LDL-cholestérol et une diminution du HDL-cholestérol. On doit arriver à un apport alimentaire inférieur à 10 % de l'AET.

Il faut privilégier la consommation des acides gras mono-insaturés (AGMI) pour qu'ils représentent 60 % de l'AET. Les AGMI réduisent le LDL-cholestérol et l'agrégation plaquettaire de manière modérée. Le principal représentant des AGMI est l'acide oléique qui entre à 80 % dans la composition de l'huile d'olive. Les AGMI sont présents dans de nombreuses huiles végétales qu'il faudra varier le plus possible.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série oméga 6 sont essentiellement présents dans les huiles de tournesol, de pépin de raisin et maïs. La part des AGPI de la série oméga 6 doit être de 5 à 6% de l'AET.

Les AGPI de la série oméga 3 sont majoritairement présents dans les huiles de colza, soja et noix ainsi que dans les poissons gras. Leur part doit être comprise entre 1 à 2 % de l'AET.

Il faut retenir que le ratio AGPI oméga 6/oméga3 doit être proche de 5 pour être pleinement bénéfique sur le plan cardiovasculaire. Or ce ratio est le plus souvent proche de 15 ce qui aurait les effets inverses ainsi il faut favoriser la consommation des poissons gras riches en oméga 3.

Il faudra limiter au maximum possible la consommation des produits contenant des graisses cachées. On peut citer les frites, les chips, les cacahuètes, noix de cajou, les pâtisseries, les biscuits, les gâteaux, les viennoiseries et le chocolat. On limitera le plus possible les acides gras trans qui sont des produits d'hydrogénations industriels et de chauffage des huiles végétales. Ces acides gras trans sont présents à l'état naturel dans les graisses des animaux ruminants mais nous les consommons surtout dans les plats industriellement préparés.

Si l'on sait que l'apport du cholestérol alimentaire n'a qu'une très faible influence sur les taux plasmatiques de cholestérol il est important d'éviter la prise excessive des produits qui en sont particulièrement riches.

Les tableaux 37 et 38 sont utiles afin de favoriser la consommation de certaines huiles végétales et autres poissons gras mais aussi pour limiter la consommation des produits riches en acides gras saturés comme les charcuteries et tous les produits contenant des graisses cachées [92].

Tableau 37: Teneur en acide gras de différentes huiles et aliments courants [92].

Acide gras				
	Saturés	Mono-insaturés	Polyinsaturés	
Consommation recommandée en % de la ration lipidique	<25%	60%	15%	
Huile végétale	Palme Coprah	Olive Colza Arachide	Acide gras oméga 6 Tournesol Pépin de raisin Mais Noix Soja	Acide gras oméga 3 Colza Soja Noix
Autres aliments	Charcuteries Viandes Beurres, crèmes fraîches Fromage gras Biscuits, pâtisseries, viennoiseries Plats prêts à être consommés Végétaline®	Olive Avocat Cacahuète Noisette Foie gras	Amande Noix Germe de blé	Poissons gras (sardine, maquereau, thon, saumon) Noix Germe de blé
Principaux acides gras	Acide laurique Acide myristique Acide palmitique Acide stéarique	Acide oléique	AG oméga 6 Acide linoléique (AGE) Acide γ -linoléique Acide arachidonique	AG oméga 3 Acide α -linoléique EPA : acide eicosapentaénoïque DHA : acide docosahéxaénoïque

Tableau 38: Teneur en cholestérol en mg/100g de différents aliments [92].

Aliments	En mg/100g
Jaune d'œuf	1400 (soit 250 à 300 par jaune d'œuf)
Beurre	280
Charcuterie	150 à 260
Fromage (camembert, emmental)	150
Viandes (selon morceaux)	100 à 150
Poissons (saumon, truite, morue)	50

Pour résumer il faut :

- Diminuer l'apport des acides gras saturés.
- Avoir une consommation très réduite des acides gras trans.
- Augmenter les apports en oméga 3 et en AGMI.
- Respecter un rapport oméga 6 / oméga 3 proche de 5.
- Contrôler les apports en cholestérol alimentaire.

(1) Conseils permettant d'atteindre ces recommandations [97] :

Pour limiter notre consommation en acides gras saturés (AGS) il est important de ne pas surconsommer de charcuterie et de fromage. Pour le fromage, qui est par ailleurs une source de calcium essentiel, 1 à 2 portions de 30g par jour sont autorisées. Il faudra limiter au possible notre consommation d'huile de palme et de coprah qui contiennent beaucoup d'acides gras saturés d'origine végétale. On les retrouve le plus souvent dans les pâtes feuilletées, les pâtisseries et viennoiseries industrielles. On limitera notre consommation de beurre qui, lui aussi, une source non négligeable d'AGS.

On augmentera notre consommation en oméga 3 en mangeant au moins 3 fois par semaine une portion d'environ 100g (200kcal) de poissons gras type maquereau, saumon, sardine, anchois, anguille, thon.

Il est important de choisir judicieusement les huiles végétales de notre alimentation. Il faut privilégier les huiles riches en oméga 3 comme les huiles de colza, de noix, de graine de lin et de soja. Pour faciliter l'obtention d'un rapport oméga 6 / oméga 3 optimal l'utilisation d'huiles composées peut être très intéressante notamment en terme de goût puisqu'elles ont un goût plus neutre que chacune des huiles séparées.

On limitera la consommation d'aliments riches en cholestérol en modérant leur prise :

- 10 g de beurre le matin
- Consommation occasionnelle de charcuterie
- 3 à 4 œufs par semaine

g. Le diabète de type 2 [92, 98] :

Sur le plan alimentaire les patients atteints de diabète de type 2 doivent suivre les recommandations précédemment citées au chapitre « équilibre alimentaire ». Une attention toute particulière sera apportée sur la ration glucidique journalière qui doit représenter environ 50% de l'AET.

Les mesures hygiéno-diététiques vont avoir 3 buts :

- Lutter contre l'insulinorésistance.
- Réduire les hyperglycémies post-prandiales.
- Eviter les hypoglycémies.

(1) La lutte contre l'insulinorésistance

La surcharge pondérale est présente dans 80% des diabètes de type 2. L'un des deux leviers permettant de diminuer l'insulinorésistance est une perte de poids progressive. Le second levier étant l'activité physique. Ainsi les mesures hygiéno-diététiques citées dans la prise en charge diététique de l'obésité sont tout à fait transposables. Il faut réduire l'apport calorique journalier de 5 à 15% en fonction de la surcharge pondérale et diminuer autant que possible la sédentarité du patient en favorisant les activités quotidiennes et la pratique sportive selon l'état physique du patient.

(2) La réduction des hyperglycémies post-prandiales

Il faut répartir sur toute la journée la prise de glucides afin de diminuer l'importance des pics hyperglycémiques.

Il faudra privilégier les aliments ayant un index glycémique bas. L'index glycémique (IG) est la capacité d'un aliment à entraîner une augmentation de la glycémie après son ingestion par rapport à un aliment de référence, le pain blanc. Ceci étant mesuré par l'aire sous la courbe estimée à partir de mesures de la glycémie de patients.

Ainsi un aliment qui a un IG de 50 entraîne une aire sous la courbe d'élévation de la glycémie égale à 50% de celle obtenue après ingestion de la même quantité de pain blanc. Il est important de préciser que l'index glycémique d'un aliment varie :

- S'il est absorbé seul ou en présence d'autres aliments notamment des lipides et des fibres alimentaires (qui diminuent l'IG).
- Selon la cuisson de l'aliment, plus il est cuit plus l'IG augmente.
- Selon l'état physique de l'aliment, plus l'aliment sera liquide, broyé, moulu et plus son absorption sera rapide et donc par conséquent plus son IG sera élevé.

Le tableau 39 ci-dessous mentionne l'index glycémique des aliments les plus courants.

Tableau 39: Index glycémique d'aliments courants [92].

Aliments	Index glycémique décroissant
Glucose	IG>70
Miel	
Soda sucré	
Barre chocolatée	
Confiserie	
Pain blanc	
Céréales raffinées types corn flakes	
Biscuits, pâtisseries, viennoiseries	
Riz blanc	
Sucre ou saccharose	
Fruits secs	
Pommes de terre cuites dans leur peau	
Betteraves	
Banane, ananas, mangue, raisin	
Choux et céleri cuits	
Pâtes cuites	
Pain complet ou pain de son	
Riz complet	
semoule	
Pain de seigle complet	IG<40
Laitages	
Carottes crues	
Légumes secs, lentilles, haricots secs, pois chiches	
Fruits frais	
Soja	
Légumes verts	
Champignons	

Ainsi afin de répartir au mieux les glucides sur la journée il est conseillé de :

- Consommer un fruit par repas (petit déjeuner, déjeuner, dîner).
- Des féculents à chaque repas que ce soit du pain (de préférence multicéréale ou complet) ou des pâtes, riz, légumineuses, etc.
- Il faut favoriser la cuisson « al dente » des féculents, et préférer des pommes de terre cuites à l'eau plutôt que des purées.
- Une portion de légume peu cuit aux deux repas principaux.
- Un produit laitier par repas.
- Si nécessaire une collation en milieu d'après-midi avec un produit laitier, une source de glucides lents et un fruit.
- Il faut limiter la consommation des produits à index glycémique élevé (IG > 70), ils ne doivent pas être consommés seuls afin de limiter le pic hyperglycémie qu'ils entraînent et ne doivent pas représenter plus de 10% de l'apport glucidique quotidien.

- Il est important d'avoir une alimentation riche en fibres alimentaires et d'en consommer environ 20 à 30g par jour. (cf tableau 34)

(3) Eviter les hypoglycémies

Il est important de rappeler que les glucides ne sont pas interdits pour le diabétique même si ce message est de moins en moins diffusé il reste ancré dans la mémoire de certaines personnes qui auront tendance à augmenter leur consommation de protéines et de lipides ce qui est néfaste aussi.

En consommant des féculents à index glycémique bas et à absorption lente à chaque repas on diminue grandement le risque d'hypoglycémie.

La collation du milieu d'après-midi peut être intéressante si elle est bien prise en compte dans l'apport énergétique total de la journée du patient.

Il faut bien évidemment rappeler de ne jamais sauter de repas, surtout en cas de prise de traitements antidiabétiques oraux.

Nous l'aurons compris, les mesures hygiéno-diététiques font partie de la prise en charge post-greffe du patient transplanté de rein. Il est certain qu'il est du rôle du nutritionniste de fournir les conseils nécessaires à l'apprentissage d'un bon équilibre alimentaire et de fournir un programme spécifique à chaque patient. Mais le pharmacien a un rôle à jouer. De par sa disponibilité il est souvent le premier interlocuteur en terme de fréquence avec le patient. Il peut être amené à donner des conseils diététiques. Loin de se substituer au nutritionniste il pourra rappeler les conseils de ce dernier puisqu'il n'est pas évident d'assimiler toutes ces informations. Il est encore moins évident de suivre les recommandations notamment si aucun suivi n'est effectué. Il sera aussi capable d'aiguiller le patient dans sa recherche en fournissant par exemple des brochures de guides alimentaires ou les des listes d'aliments (riches en sel, index glycémique, fibre alimentaire, types d'acides gras).

E. Sport et activités physiques [99] :

Le sport permet d'éviter une prise de poids importante avec la prise des médicaments antirejet notamment les corticoïdes et le retour à une alimentation beaucoup plus large. Le patient, après avoir subi la restriction de son régime pendant toute sa période d'IRC, est tenté de défouler sa frustration sur la nourriture.

En plus de limiter la prise de poids, l'activité physique est tout à fait bénéfique pour la santé du patient et permet de mieux dormir, et améliore le moral.

Il est important de ne pas porter de choses lourdes ou de faire des efforts particulièrement intensifs lors de la période péri-opératoire notamment mais aussi pendant les 3 premiers mois suivant la greffe.

Les activités comme le jardinage, les activités ménagères, la marche et le cyclisme peuvent être repris après 2-3 mois de greffe.

a) Quel sport pratiquer ?

Les sports suivants peuvent être pratiqués sans restriction :

- Vélo, natation (après 6 mois de greffe une fois la cicatrisation terminée)
- Marche à pied (après 3 mois de greffe)
- Jogging (après 4-6 mois de greffe)
- Tennis
- Tennis de table
- Badminton
- Squash
- Ski
- Golf et mini-golf
- Patinage
- Kayak et canoë
- Voile et aviron
- Volley-ball.

Le greffon est situé à la face antérieure de l'abdomen, il est donc particulièrement sensible aux chocs. Il faut donc éviter les sports de combat tels que la boxe, la lutte, le judo, le karaté, l'aïkido. Il faut éviter les sports susceptibles d'entraîner des contacts violents comme la moto cross, le football, le rugby, l'équitation, le water-polo, le basket-ball, le hockey.

b) Dans quelles mesures ?

Les recommandations sportives citées dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires du chapitre précédent sont tout à fait valables. Il est essentiel que le patient ne soit pas sédentaire il doit être encouragé à limiter les moyens de transports si possible pour faire de la marche à pied, prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur.

L'important est d'augmenter progressivement la durée et l'intensité de l'activité physique pour arriver à un minimum de 3 fois 30 min d'activité physique par semaine.

F. Adhérence au traitement des patients greffés

Une des premières difficultés lorsque l'on parle du suivi du traitement des patients atteints de maladies chroniques est la multiplicité des termes y référant : compliance, observance, adhésion ou adhérence thérapeutique.

a) Définitions [100]:

En 1970 apparait le terme anglo-saxon de compliance qui définit « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en termes de santé ». Ce terme est traduit en français par observance ou compliance. Néanmoins la compliance sous-entend une notion de soumission, le patient doit se plier à la prescription.

L'observance peut se définir comme « le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales ». Cette notion implique une certaine passivité de la part du patient. Il y a 3 composantes à l'observance [101] :

L'observance médicamenteuse qui qualifie la capacité du patient à prendre les médicaments prescrits, aux bons horaires, aux dosages corrects et en respectant les consignes de prises associées (avant, pendant, après un repas).

L'observance des règles hygiéno-diététiques qui rend compte du suivi des conseils nutritionnels et d'activité physique prescrits par les médecins et nutritionnistes. (Régime hypocalorique, modérée en sel, arrêt du tabac).

L'observance du suivi médical qui définit la ponctualité du patient concernant ses consultations médicales et le fait de respecter le suivi biologique et pharmacologique du traitement.

En 2003 l'OMS, dans son rapport « adherence to long-term therapies », définit l'observance ou adhérence comme « la mesure selon laquelle le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime, et/ou l'exécution de changement de style de vie, correspond aux recommandations d'un professionnel de santé » [102].

Aujourd'hui on parle plutôt d'adhérence thérapeutique qui renvoie à une volonté du patient à suivre les recommandations médicales. Le patient est actif dans sa maladie, c'est un acteur essentiel.

Pour des raisons pratiques on parlera d'observance, d'adhésion ou d'adhérence thérapeutique comme des termes se reportant à la définition de l'OMS de 2003.

b) Conséquences de la non adhésion thérapeutique :

La conséquence de non adhésion au traitement immunosuppresseur paraît évidente : le rejet de greffe. On devrait, alors, retrouver une adhésion de 100% des patients puisque la greffe représente pour les patients en dialyse un retour à la vie. Néanmoins entre 15 et 50 % des patients transplantés de reins sont non observants selon la définition employée, des caractéristiques du patient et de son pays [103].

Dans une large méta-analyse de 147 études regroupant 29000 patients européens et américains, on retrouve des taux de non adhérence de 33% pour le continent nord-américain et de 13,5 % pour le continent européen.

Un ensemble d'études montre que la prévalence de la non observance est de 28% pour les adultes transplantés de rein. Cette non observance est impliquée dans 20% des rejets aigus tardifs et dans 16% des pertes de greffons [104].

De plus l'importance de la non adhérence jouerait sur le phénomène de stagnation de la survie à long terme [105].

La non observance est une des principales causes de perte de greffons après la mort du patient avec un greffon fonctionnel, le rejet aigu cellulaire et les infections systémiques [106].

Au vue de ces études on comprend l'importance de l'adhésion thérapeutique du patient à son traitement. Il est donc essentiel d'impliquer le patient dans les prises de décisions concernant son traitement et ses habitudes de vie. Il est important de pouvoir identifier les patients qui sont le plus à risque d'être non adhérents.

Nous allons voir maintenant quels sont les différents facteurs identifiés comme ayant un rôle dans l'adhésion thérapeutique du patient.

c) Facteurs favorisant la non-adhérence :

La non adhésion au traitement est d'origine multifactorielle. Ce qui rend l'identification des patients à risque difficile. De plus certains facteurs sont considérés comme bénéfiques dans certaines études alors qu'ils sont défavorables dans d'autres études. On peut classer les différents déterminants influençant l'adhésion thérapeutique en catégories : les facteurs liés au patient (notamment ses croyances et connaissances concernant la maladie, aux facteurs socioéconomiques), aux traitements médicamenteux, à la maladie, et à la relation médecin-patient.

a. Facteurs liés au patient :

- Le jeune âge

L'observance va dépendre directement des parents. Il est donc essentiel de fournir toutes les informations nécessaires aux parents afin qu'ils comprennent l'importance de l'adhésion au traitement.

- L'adolescence

C'est une période critique où le patient est en quête d'indépendance et d'autonomisation. Les contraintes liées aux traitements peuvent faire ressentir un sentiment d'exclusion et donc diminuer l'observance.

- Le grand âge

Il entraîne une diminution de l'observance avec :

- Une polymédication de plus en plus fréquente, source d'interaction médicamenteuse et de confusion de médicament.
- Augmentation des effets indésirables.
- Baisse de l'acuité visuelle et donc difficulté pour lire les emballages de médicament.
- Baisse de la dextérité avec des difficultés pour ouvrir les emballages.
- Déclin cognitif et des capacités physiques.
- Troubles de la déglutition avec des difficultés à avaler les gros comprimés.
- Troubles mnésiques avec des problèmes de compréhension des consignes ou oubli du traitement.

- La situation socioprofessionnelle :

La précarité affecte directement l'observance aux traitements. Il semble que l'adhérence au traitement soit secondaire face aux problèmes de logement, de chauffage et d'alimentation. De plus les bénéfices des thérapeutiques sont sur le long terme et la précarité empêche de se projeter dans l'avenir.

- Connaissance de la maladie et croyance :

Le déni de sa maladie ou de sa gravité est un frein majeur à l'adhérence thérapeutique. Les conduites addictives comme la consommation d'alcool et de drogues sont des témoins prédictifs d'une mauvaise adhérence aux traitements.

- L'entourage :

Un patient isolé socialement ou en conflit avec sa famille et le manque de soutien ont un impact péjoratif sur l'adhésion du traitement par le patient.

b. Facteurs liés à la pathologie :

L'adhésion thérapeutique est d'autant plus difficile que la pathologie est asymptomatique ou que la prise en charge concerne les facteurs de risques. C'est tout à fait le cas de la transplantation rénale puisque les patients ne se sentent pas malades. Ils ne ressentent donc pas les bénéfices des traitements qu'ils prennent mais uniquement les éventuels effets indésirables.

Les pathologies chroniques diminuent l'observance qui a tendance à baisser après la 1ère année.

Par contre la sévérité de la maladie ne joue pas un rôle aussi important que l'on pourrait le penser. Ainsi on s'attend à avoir une observance de 100% pour les patients atteints du VIH ou de greffe rénale. Il n'en est rien, tout dépend de la perception qu'a le patient de sa maladie.

c. Facteurs liés au traitement

Plus le traitement est complexe (nombre de médicaments, multiplicité des prises, horaires précis à respecter) plus l'adhésion est difficile à obtenir.

Les effets indésirables sont très défavorables à l'observance. En effet on prend des médicaments pour éviter un rejet du greffon. Cela reste théorique du point de vue du patient alors que les effets indésirables et contraintes sont bien réels.

d) Les moyens d'améliorer l'adhésion thérapeutique :

La simplification du programme thérapeutique semble être la première mesure à appliquer et la plus efficace mais elle est limitée dans le cadre de la transplantation rénale. En effet il semble compliqué de diminuer le nombre de médicaments ou de prises médicamenteuses journalières. Néanmoins il est parfois possible d'utiliser les formes à libérations prolongées lorsque le traitement est équilibré (PROGRAF® vers ADVAGRAF®). On peut aussi modifier la galénique de certains médicaments si les patients ont des difficultés à avaler les gros comprimés. Ainsi il existe une solution buvable de NEORAL® et de RAPAMUNE®, des comprimés dispersibles de CERTICAN®

L'utilisation d'un pilulier semble incontournable au vu du nombre de médicaments et des contraintes liées aux horaires de prises de certains médicaments.

Le patient doit être suffisamment informé sur sa maladie. Cette information doit être délivrée progressivement de manière à ne pas effrayer le patient et ne pas le surcharger d'informations. Il doit être convaincu que la prise du traitement médicamenteux apporte plus d'avantages que d'inconvénients et que les médicaments qu'il prend ont un réel impact sur sa maladie et sur sa durée de vie et qu'une mauvaise observance peut avoir des conséquences désastreuses comme la perte du greffon signant un retour en dialyse.

a. Plan de posologie

Il peut être utile de créer un plan de posologie lors de la première prescription suivant la transplantation et à chaque changement de posologie ou de médicaments. Chaque plan de posologie est strictement individuel et est influencé par l'ensemble des comorbidités et pathologies associées du patient.

Il est du rôle du pharmacien de connaître les modalités de prise des différents traitements immunosuppresseurs et d'expliquer l'importance des modalités de prise. On retiendra par exemple :

- NEORAL® : Les gélules doivent être prises à 12 heures d'intervalle toujours au même moment par rapport au repas.
- PROGRAF® ADVAGRAF® MODIGRAF® : Les comprimés et sachets doses doivent être pris soit 1 heure avant un repas ou 2-3 heures après avec 12 heures d'intervalle (sauf pour l'ADVAGRAF® une prise par 24h).
- Les corticoïdes doivent toujours être pris au moment du petit déjeuner pour respecter le cycle du cortisol.
- CERTICAN® RAPAMUNE® doivent être pris en dehors des repas.
- L'IMUREL® doit être pris une fois par jour à la fin du repas.
- CELLCEPT® et MYFORTIC® : les comprimés doivent être pris en dehors des repas avec 12 heures d'intervalle si possible.

Tableau 40: Exemple de plan de posologie avec les principaux médicaments immunosuppresseurs et traitement prophylactiques.

Médicaments	8h	Petit déjeuner	Repas du midi	Dîner	20h
PROGRAF® ADVAGRAF®	X X				X
CELLCEPT® MYFORTIC®		X X		X X	
SOLUPRED® CORTANCYL® SOLUMEDROL®		X			
NEORAL®	X				X
RAPAMUNE® CERTICAN®	X X				(X) X
IMUREL®		X			
BACTRIM FORTE®			X(le mardi et le vendredi)		
Antiacides				X	

b. L'éducation thérapeutique

Au Centre Hospitalier de Lille les patients reçoivent une information pré-greffe par l'intermédiaire d'un DVD de 4 heures expliquant les divers aspects de la greffe : la peur de la greffe, le bilan pré greffe, le donneur, la mise sur liste d'attente, l'appel de greffe, le suivi précoce post-greffe et enfin le suivi à distance post greffe. Au travers de témoignages d'anciens patients porteurs de greffe, ce documentaire, réalisé par le Professeur Christian

Noel et le service de néphrologie de Lille, se veut tout à fait pédagogique et clair. Il répond à énormément de questions que se posent les patients qui vont être greffés.

Lors de l'hospitalisation post greffe, les patients vont recevoir des informations essentielles concernant les traitements immunosuppresseurs, les horaires et modalités de prises, l'utilisation des piluliers et l'importance de l'observance par l'équipe de néphrologie essentiellement par des infirmières par de multiples entretiens rapprochés. Au cours de ces séances le patient prend connaissance des modalités de prises des médicaments et pourquoi ils doivent être pris avec ou sans aliments et à des horaires aussi précis. On leur explique aussi l'intérêt des dosages des concentrations des médicaments immunosuppresseurs qui sont des médicaments à marges thérapeutiques étroites et donc exposent soit à un risque accru d'effets indésirables en cas de surdosage soit à un risque de rejet de greffe en cas de sous dosage.

Les mesures hygiéno-diététiques sont abordées par le nutritionniste du service qui fixe des objectifs précis et clairs quant à l'alimentation du patient. Tout cela s'effectue au sein d'une équipe pluridisciplinaire sous la responsabilité du pharmacien du service le Docteur Stéphanie Bélaiche. Ces nombreuses informations essentielles doivent être acquises en très peu de temps par le patient.

On peut néanmoins regretter l'absence de coordination hôpital-ville notamment concernant l'implication des pharmaciens officinaux de la région dans les programmes d'éducation thérapeutique. On constate que les pharmaciens de ville sont très peu engagés dans les structures d'éducation thérapeutique qui se déroulent, pour la plupart, à l'hôpital. Ce manque d'intérêt peut s'expliquer par la part très faible que représentent les patients transplantés de reins dans la patientèle d'une officine classique. En effet les patients transplantés rénaux ne représentent pas une grande partie de la patientèle. Au vu des données il y a 33 000 greffés en France et 22558 pharmacies en France soit un peu plus d'un patient par officine.

On comprend qu'il n'est pas évident d'attirer l'attention des pharmaciens sur ce type de patient compliqué à gérer. Pourtant une formation est importante c'est une population qui n'est pas facile à gérer notamment en termes d'automédication, de surveillance de l'adhérence au traitement. Et c'est là que le pharmacien a un rôle très important. Il devra avoir une écoute attentive du patient et une idée précise du délai de renouvellement des ordonnances afin de repérer les patients non adhérents. Il devra rappeler aux patients de signaler leur état de « patient greffé » ainsi que les différents médicaments du traitement avant de prendre n'importe quel médicament OTC.

Si la première année il est vrai que le patient est particulièrement bien suivi il est aussi vrai qu'il l'est de moins en moins après. Une visite annuelle chez le néphrologue et mensuelle chez son médecin généraliste tant est si bien que le pharmacien devient un professionnel de santé des plus impliqués dans l'adhérence du patient et le rappel des règles hygiéno-diététiques ainsi que la pratique sportive et la prévention des cancers cutanés.

V. Conclusion

Le patient transplanté de rein passe par diverses étapes lors de sa maladie. La découverte, tout d'abord, qui se déroule le plus souvent de manière fortuite lors d'un bilan de routine. Puis la maladie progresse vers l'insuffisance rénale chronique avec l'ajout de nombreux médicaments correcteurs ainsi que des règles hygiéno-diététiques de plus en plus contraignantes. Parfois le patient découvre la maladie au stade de l'IRC, le choc en est d'autant plus important. Ensuite vient le stade tant redouté de la dialyse qui va suppléer les fonctions des reins défaillants. Puis la mise sur liste d'attente, si le patient est éligible, suivie d'une période plus ou moins longue d'attente. Finalement la greffe rénale a lieu. Si la qualité de vie s'améliore nettement grâce à celle-ci, les contraintes n'en sont pas moins quotidiennes et permanentes.

Rappelons que ces deux dernières étapes peuvent être évitées si l'on a recours à la greffe à partir de donneur vivant dont le cercle s'est considérablement élargi depuis la loi de bioéthique de 2005. Cette possibilité est souvent méconnue des professionnels de santé autres que les néphrologues.

Un acteur de santé reste présent lors de toutes ces étapes : c'est le pharmacien d'officine. C'est un professionnel de santé privilégié pour les patients chroniques de par la régularité des rencontres. Au cours de ces dernières, il peut créer un véritable lien patient-pharmacien qui lui permettra d'avoir une véritable influence par ses propos et ses conseils. Il est aussi disponible sans rendez-vous, il est donc souvent un intermédiaire de premier ordre.

Sa capacité à orienter le patient selon les questions et problèmes touchant le patient n'est pas innée. Il est essentiel d'avoir les connaissances adaptées sur l'insuffisance rénale chronique, son évolution, la signification du DFG et de ses méthodes de calcul. Une explication claire et simple sur l'organisation du système de don d'organes en France permettra de rassurer certains patients apeurés par la complexité de ces organisations.

Une connaissance approfondie des traitements immunosuppresseurs est essentielle. Le pharmacien devra expliquer l'importance de ces médicaments ainsi que la nécessité de l'adhésion thérapeutique aux traitements prescrits et au suivi des mesures hygiéno-diététiques. Il pourra expliquer l'intérêt des traitements prophylactiques qui ont des effets indésirables réels alors qu'ils évitent des affections hypothétiques dans l'esprit des patients d'où une adhésion pas toujours évidente. Il saura, par de simples questions, prendre connaissance du suivi des règles d'hygiène de vie prescrites par les médecins et les nutritionnistes.

Il devra réexpliquer certains aspects qui n'auraient pas été saisis par le patient au cours des différents entretiens avec les médecins, infirmiers et nutritionnistes.

Il aura pour rôle d'insister sur l'importance d'une protection solaire l'été ou en voyage afin de protéger le patient de l'augmentation du risque de cancer liée à l'immunosuppression nécessaire à la tolérance du greffon ainsi que la nécessité du suivi dermatologique annuel. Il pourra orienter et conseiller le patient désireux de voyager en proposant les vaccinations recommandées dans les temps impartis avant le voyage.

Nous l'aurons compris le pharmacien a un rôle primordial dans la prise en charge des patients transplantés de rein. On peut cependant remarquer qu'il n'a pas de rôle décisionnel. En effet s'il détecte une interaction, il devra contacter le médecin, même cas de figure s'il remarque l'inobservance du patient ou l'apparition d'effets indésirables.

Bibliographie

- [1] Rapport annuel 2011 de l'agence de la biomédecine. Disponible sur le site <http://www.agence-biomedecine.fr/Rapport-annuel-2011>. Site consulté le 27 mars 2013.
- [2] Données REIN rapport 2010. Disponible sur le site http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_rapport_annuel_rein.pdf. Site consulté le 26/02/2013.
- [3] TSINALIS D, BINET I. Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Med Suisse 2006;6 :414-419.
- [4] DUSSOL B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 26, 1: 6-12.
- [5] COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron A. 1976, 16, 1: 31-41.
- [6] MAILLARD N, DELANAYE P, MARIAT C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (II). Estimation du débit de filtration glomérulaire. EMC, Néphrologie, 18-011-A-11, 2011.
- [7] ANDREW S et al. A new Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Annals of Internal Medicine 2009;150(9):604-613.
- [8] Recommandation de la HAS, publiée en septembre 2002. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte; 2002. Disponible sur le site de la HAS: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272222/en/diagnosis-of-chronic-renal-failure-in-adults. Consulté le 16.04.2013.
- [9] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1-266.
- [10] Groupe de travail, Société de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrol Théor, 2009, 5 :302-305.
- [11] Recommandation de la HAS, publiée en décembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtr=1. Site consulté le 26/02/2013.
- [12] JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K, LEGENDRE C et al. L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement. 4^{ème} Edition. Paris : Lavoisier, 2011, 320 p.
- [13] Collège universitaire des enseignants en néphrologie. Néphrologie, 4^{ème} édition. Paris, ellipse 2009. 365p. (réussir l'ECN)

- [14] FOURCADE J. Insuffisance rénale chronique. Module C des ECN, chapitre 253,2006.
- [15] VANHILLE P, DERAY G, UREÑA P. Aspects thérapeutiques. Presse Med 2005; Masson, Paris 34: 1193-6.
- [16] GUEBRE-EGZIABHER F, FOUQUE D. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique, Nutrition clinique et métabolisme, 2004, 18 3–6.
- [17] BRUNET P, FAURE V, BURTEY S, et al. Anémie de l'insuffisance rénale chronique ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale Elsevier ; Editions Masson 2006.
- [18] CHAUVEAU P, RIGALLEAU V, APARICIO M. Insulinorésistance et insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 4, 7 : 568-574.
- [19] COMBE C, VENDRELY B, DUBUS I, et al. Métabolisme protéique et insuffisance rénale chronique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2004, Masson, 18-062—10.
- [20] DUSSOL B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2011, 26, 2 : 55-59.
- [21] MEEUS F, RAFFESTIN P, KOURILSKY O. Choix d'une méthode de dialyse par les malades insuffisants rénaux. Presse Med 2005; 34: 596-600.
- [22] LAVAUD S, YELMO V, PARIS B, et al. Information pré-dialyse Préparation au traitement de suppléance : l'information, du point de vue du médecin et de l'infirmier. *Néphrologie & Thérapeutique* 3 (2007) S216–S221.
- [23] HADAYA K, MARTIN P-Y. La mise sur liste de transplantation rénale : une raison supplémentaire pour une prise en charge précoce des patients insuffisants rénaux chroniques. *Néphrologie & Thérapeutique*, 4, 3 : 153-154.
- [24] HAS. Recommandations professionnelles. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Octobre 2008 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_702927/indications-et-non-indications-de-la-dialyse-peritoneale-chronique-chez-ladulte.
- [25] DURAND P.-Y, RUSTERHOLZ T. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Recommandations françaises en 2008. *Néphrologie & Thérapeutiques* (2009) 5, Suppl. 4, S281—S285.
- [26] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Disponible sur le site Legifrance. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469>. Consulté le 27 mars 2013.
- [27] République française. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. Décret n° 2012-1035 du 7 septembre 2012 relatif au prélèvement et à la greffe d'organes. Disponible sur le site Legifrance. <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026355282&categorieLien=id>

[28] LEGENDRE Christophe. La transplantation rénale. Paris : Médecine-sciences publications Lavoisier, 2011, 942p.

[29] Brochure cristal Agence de la biomédecine. Disponible sur le site <http://www.agence-biomedecine.fr/Cristal>. Site consulté le 15 décembre 2012.

[30] Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. Application de l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié par les arrêtés du 30 août 2002, 2 juin 2004, 2 août 2005, 24 août 2006, 29 janvier 2007, 26 février 2008, du 6 mars 2009, du 31 mars 2009 et du 21 janvier 2011. MAJ juillet 2012. Disponible sur le site de l'Agence de Biomédecine. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/procedure_application_regles_repartiton_attribution_juillet2012.pdf

[31] Recommandations Formalisées d'Experts sur le prélèvement et la greffe à partir de Donneurs Vivants. Paris, Meditext, 2009. Disponible sur le site <http://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-formalisees-d>, consulté le 27 mars 2013.

[32] TENAILLON A. Aspects éthiques des prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque. Le courrier de la Transplantation, 9, 2, 2009.

[33] BRICK C et al. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. Néphrologie & Thérapeutique, 7, 1 : 18-26.

[34] REBIDOU J.-M. Sélection du donneur et du receveur en vue d'une transplantation rénale : indications et résultats. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-C-10, 2008.

[35] KOLOPP-SARDAA MN, MALCUSA C, KOHLERB.C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. Revue francophone des laboratoires, Juin 2008 - N°403,23-29.

[36] CANDON S. Transplantation rénale : aspects immunologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-B-10, 2007.

[37] HULIN A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. Annales Pharmaceutiques Françaises, mars 2008, 66, 2 :102-114.

[38] MERCIE P, SEIGNEUR M, BILHOU-NABERA C, BOISSEAU MR, BERNARD P, Le facteur de transcription nucléaire κ B (NF- κ B), La Revue de Médecine Interne, 19, 12, December 1998 : 945-947

[39] LEGENDRE C, ZUBER J, ANGLICHEAU D, LE QUINTREC M, MARTINEZ F, MAMZER-BRUNEEL MF, THERVET E. Immunosuppression en transplantation rénale. Annales d'Urologie, 41, 6, 2007 : 276-284.

- [40] MARIAT C. Les nouvelles molécules en transplantation. Néphrologie et Thérapeutique, 2009 : S 400-404.
- [41] NEUZILLET Y, KARAM G, LECHEVALLIER E, KLEINCLAUSS F, et le Comité Transplantation de l'Association Française d'urologie. Inhibiteurs de mTOR : de la transplantation à l'oncologie (Revue de la littérature du Comité de Transplantation - AFU 2006.17, 5, 2007, 928–933.
- [42] THERVET E et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie & Thérapeutique, 7, 7 : 566-581.
- [43] Répertoire des spécialités thérapeutique mis à jour 21/12/2012, disponible sur le site de l'ANSM LYMPHOGLOBULINE® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0138761.htm>.
- [44] Collectif, Le dictionnaire Vidal 2013, 3024 p. ISBN : 978-2-85031-2003-0.
- [45] RCP Fresenius, mis à jour le 09/02/2012, disponible sur le site de ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64898643&typedoc=R&ref=R0205525.htm>.
- [46] Répertoire des spécialités thérapeutiques mis à jour 21/12/2012, disponible sur le site de l'ANSM ORTHOCLONE® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168034.htm>.
- [47] Répertoire des spécialités thérapeutiques mis à jour 21/12/2012, site de l'ANSM ZENAPAX®
- [48] Collectif. Le guide 2013, suppléments interactions médicamenteuses. La Revue Prescrire, décembre 2012 ; tome 32 : numéro 350.
- [49] NEORAL® et SANDIMMUN® www.lecrat.org ; mise à jour du 23 mai 2011.
- [50] PROGRAF®, PROTOPIC®, ADVAGRAF®, MODIGRAF® www.lecrat.org ; mise à jour du 14 juin 2012.
- [51] CURTIS J. Corticosteroids and Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 1: 907–908, 2006.
- [52] GUILPAIN Philippe, LE JEUNNE Claire. Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. Presse Med. 2012 ; 41 :378-383.
- [53] ROUMESTAN C et al. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. La revue de médecine interne 25 (2004) 636–647.
- [54] NIAUDET P. Traitement immunosuppresseur. Néphrologie et thérapeutique 7, 2011 ; 592-598.
- [55] BONNOTTE B, HYEN TE, CHAUFFERT B et al. Bolus de corticoïdes : Effets secondaires et précautions d'emploi. Presse Med 1997 ; 26 :1070-3.

- [56] SOLUPRED® CORTANCYL® www.lecrat.org ; mise à jour respectivement le 18 octobre 2011 et le 21 avril 2011.
- [57] LADRIERE M. Indications actuelles de l'azathioprine en néphrologie. Néphrologie Thérapeutique, 2012.
- [58] IMUREL® www.lecrat.org ; mise à jour du 8 juin 2011.
- [59] CELLCEPT® - MYFORTIC® www.lecrat.org ; mise à jour du 28 août 2012.
- [60] PASCUAL J. Nouvelles stratégies anti-prolifératives à bas d'inhibiteurs de signal de prolifération (PSI). Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, S29-S35.
- [61] ALBANO L. Revue des essais cliniques sur la minimisation, l'arrêt et les protocoles sans inhibiteurs de la calcineurine dans la transplantation de différents organes (rein, cœur, foie). Néphrologie et Thérapeutique 2009 ; 5, S371-378.
- [62] HAZZAN M, GLOWACKI F, LIONET A, PROVOT F, NOËL C. Stratégies immunosuppressives et dysfonction chronique du greffon en transplantation rénale. Néphrologie & Thérapeutique (2008) 5, S208-S213
- [63] LADRIERE M. Inhibiteurs du signal de prolifération : quels schémas thérapeutiques en 2009 ? Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5, S385-S389.
- [64] VILLEMAIN F. Transplantation sans corticoïdes. Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5, S359-S364.
- [65] MARIAT C. les nouvelles molécules en transplantation. Néphrologie et Thérapeutique, 2009 : S 400-404.
- [66] MAZERON MC, ALAIN S, LERUEZ-VILLE M et al. Infections à cytomégalovirus. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2009.
- [67] European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV : Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. Pneumocystis carinii pneumonia. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(4) : 36-39.
- [68] PENN I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. Clin Transpl, 1998, 1 :147-158.
- [69] KASISKE BL, SNYDER JJ, GILBERTSON DT, WANG C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant, 2004, 4 :905-913.
- [70] JANIN A. Cancers chez les sujets greffés. Annales de pathologie (2010) 30S, S22-S24.
- [71] THUROT-GUILLOU C, TEMPLIER I, JANBON B, PINEL N, BEANI M, LECCIA T. évaluation du suivi dermatologique et des tumeurs cutanées chez les greffés rénaux. Ann Dermatol Venereol 2007 ;134 :39-44.

- [72] BECK F., GAUTIER A., dir. Baromètre cancer 2010. Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2012 : 272 p.
- [73] Institut national du cancer. Disponible sur le site INCA <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/les-facteurs-de-risques/le-type-de-peau>, consulté le 29 mars 2013.
- [74] BALLY S, CAILLARD S, MOULIN B. Prévention des pathologies du voyageur chez le transplanté rénal. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 265—279.
- [75] WYPLOSZ B et al. Vaccinations du voyageur adulte transplanté d'organes (à l'exclusion des receveurs de cellules souches hématopoïétiques). *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 225–233.
- [76] AKINLOLU O. Ojo. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation* 2006;82: 603–611.
- [77] CAILLARD S, INHOFF O, MOULIN B. La transplantation des patients à risque cardiovasculaire. *Néphrologie et thérapeutique*, 2008 ; 5, 218-222.
- [78] Disponible sur le site de la HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_629812/fr/suivi-ambulatoire-de-ladulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation?xtmc=&xtcr=1. Consulté le 8 avril 2013.
- [79] OPELZ G, WUJCIAK T, RITZ E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*, 1998, 53 :217-222.
- [80] European Renal Association (ERA-EDTA), European Society For Organ Transplantation (ESOT), European Dialysis And Transplant Association. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Section IV : Long term management of the transplant recipient. IV.5 Cardiovascular risks. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17 :24-31.
- [81] Sur le site de l'OMS http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/fr/index1.html site consulté le 09.04/2013.
- [82] TREMPE F, VANDUYNSLAEGER A, WOJTUSCISZYN A et al. Diabète sucré post-transplantation : incidence et facteurs de risque. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2005,1 : 56.
- [83] SARNO G, MUSCOGIURI G, DE ROSA P. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation : Prevalence, Risk Factors, and Management *Transplantation* 2012;93: 1189-1195.
- [84] ZUBER J, PALLET N, LEGENDRE C, DUBOIS-LAFORGUE D. Diabète secondaire aux traitements immunosuppresseurs en transplantation d'organe. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*, 10-366-D-22, 2010.
- [85] GUIDA B et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 3304–3310.

- [86] HEISEL O, HEISEL R, BALSHAW R, KEOWN P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors : a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant, 2004, 4 :583-595.
- [87] GHISDAL L, BEN BOUCHTA N, BROEDERS N, CRENIER L, HOANG AD, ABRAMOWICZ, WISSING KM. Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. Transplant International, 2008, 21: 146–151.
- [88] BOOTS JM, CHRITIAANS MH, VAN DUIJNHOFEN EM et al. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. Transplantation. 2002 Dec 27;74(12):1703-9.
- [89] Collectif. Le Programme National Nutrition Santé 2011-2015. Disponible sur le site <http://www.mangerbouger.fr/pnns/pnns-2011-2015.html>.
- [90] RHO MI RA et al. Evaluation of Nutrient Intake in Early Post Kidney Transplant Recipients. Clin Nutr Res 2013;2:1-11.
- [91] Department of Nutrition and Dietetics .Dietary advice following a kidney/kidney-pancreas transplant.
- [92] CHEVALLIER L. Nutrition : principes et conseils, Abrégés Masson, 3ème édition, 2009, 253p.
- [93] Recommandations concernant l’HTA, éditée en 2005.Disponible sur le site de la HAS.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_-_recommandations.pdf.
- [94] PAILLARD F. Les mesures nutritionnelles dans l’hypertension artérielle. Presse Med. 2006; 35: 1077-80.
- [95] Synthèse des recommandations de bonne pratique. Surpoids et obésité de l’adulte : prise en charge médicale de premiers recours. Editée en septembre 2011. Disponible sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours?xtmc=&xtr=1.
- [96] LAIRON D. Les fibres alimentaires. La Recherche 1990, 21 :284-292.
- [97] Le moniteur des pharmacies, Régimes et pathologies. Cahier formation numéro 102 du 25 septembre 2010.
- [98] MONNIER L, COLETTE C. Les fondamentaux de l’alimentation dans le diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques, 2007,1(3).
- [99] ROCHCONGAR P, MONOD H. Médecine du sport. Masson, 4ème édition, 2009, 487p.
- [100] DESBRUS-QOLICHIH A, CATHEBRAS P. Obéir ou adhérer ? L’observance thérapeutique en question. Médecine et longévité, 2012,4 ; 111-122.

- [101] SCHMIDTT D, MALLION JM, BAGUET JP. Observance et hypertension artérielle. EMC, cardiologie, 11-302-A-25,2006.
- [102] Rapport de l’OMS de 2003 disponible sur le site de l’OMS : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/index.html>.
- [103] DHARANCY S, GIRAL M, TETAZ R, FATRAS M, DUBEL L, PAGEAUX G-P. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. Clin Transplant 2012; 0: 293–299
- [104] SCHAFFER-KELLER P et al. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. Am J of Trans, 2008; 8: 616–626.
- [105] DENHAERYNCK K, STEIGER J, BOCK A, SCHAFFER-KELER P, KOFER S, THANNBERGER N, DE GEEST S. Prevalence and Risk Factors of Non-Adherence with Immunosuppressive Medication in Kidney Transplant Patients. Am J of Trans 2007; 7: 108–116.
- [106] GORDON EJ, GALLANT M, SEHGAL AR, CONTI D, SIMINOFF LA. Medication taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. Journal compilation, 2009, European Society for Organ Transplantation 22 (2009) 534–545.

Annexes

Annexe 1 : Tableau regroupant les différents facteurs de variation de la créatinine [12].

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Âge	Diminution
Sexe féminin	Diminution
Race (référence : race blanche)	
Noire	Augmentation
Hispanique	Diminution
Jaune	Diminution
Mode de vie	
Musculation	Augmentation
Amputation	Diminution
Obésité	Pas de modification
Affections chroniques	
Malnutrition, inflammation (cancer, maladies cardiovasculaires, hospitalisation)	Diminution
Maladies neuromusculaires	Diminution
Régime alimentaire	
Type végétarien	Diminution
Type carné	Augmentation
Type protéine végétale ou poisson ou œuf	Pas de modification
Les variations de la masse musculaire sont le principal facteur de la variation de génération de la créatinine.	
Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion tubulaire → baisse de la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion digestive → baisse de la créatinine sérique
Médicaments (cimétidine et triméthoprime)	Diminution de la sécrétion tubulaire → augmentation de la créatinine sérique
Orthostatisme/clinostatisme	Augmentation en orthostatisme
Jour/nuit	Augmentation durant le jour

Annexe 2 : Liste des principaux médicaments source d'interactions médicamenteuses [48].

Médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine-P
<p>Des inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil, nicardipine, bépridil. Des antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, hydroquinidine, quinidine, propaférone. Une statine : atorvastatine. Des antiagrégants plaquettaires : dipyridamole, ticagrélor. Un antiangoreux : ranolazine. Des macrolides : clarithromycine, érythromycine. Des antifongiques azolés : itraconazole, kétoconazole. Des inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir, saquinavir. Un immunosuppresseur : la ciclosporine Un anticancéreux : lapatinib.</p>
Médicaments inducteurs de la glycoprotéine-P
<p>Des antituberculeux : rifampicine et rifabutine. Des antirétroviraux : ritonavir, tipranavir. Un antiépileptique : carbamazépine. Un antidépresseur léger : millepertuis.</p>
Médicaments métabolisés par le cytochrome CYP 2D6
<p>Un anticancéreux : bortézomib. Des antiarythmiques : flécaïnide, propaférone, mexilétiline. Des bêtabloquants : métoprolol, carvedilol, nébivolol, propranolol. Un vasodilatateur : buflomédil. Un antihistaminique H1 : loratadine. Des opioïdes : codéïne, dihydroxycodéïne, oxycodone, tramadol, dextrométhorphan. Un antiépileptique : carbamazépine. Un antimigraïneux : l'almotriptan. Des antidépresseurs : amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine, mirtazapine, moclobémide. Des neuroleptiques : aripiprazole, pimozide, rispéridone, sertindole, halopéridol. Des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : donépézil, galantamine. Un alpha bloquant utilisé en urologie : tamsulosine. Un antipaludique : luméfantine. Un psychotrope utilisé en urologie, en neurologie et psychiatrie : duloxétine. Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : dapoxétine.</p>
Médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome 450
<p>Des médicaments cardiovasculaires : amiodarone, dronédarone, diltiazem, vérapamil, ranolazine, et la nifédipine. La plupart des macrolides sauf : spiramycine. Des antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole. Un antiparasitaire : triclabendazole. Des antirétroviraux : atazanavir, darunavir, délavirdine, fosamprénavir, indinavir, ritonavir, tipranavir. L'association antibiotique : dalfopriline + quinipristine : SYNERCID Un anti-H2 : cimétidine. Des anticancéreux : imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib. Un anti androgène non stéroïdien : bicalutamide. Un androgène : danazol. Des antiémétiques : aprépitant, et son précurseur le fosaprépitant.</p>

Des antiépileptiques : stiripentol, lacosamide, acide valproïque

Un antiagrégant plaquettaire : ticagrélor.

Un immunosuppresseur : la ciclosporine

Le jus de pamplemousse

Médicaments inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome 450

L'alcool en prise chronique

Des antiépileptiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone, rufinamide.

Des antibactériens : rifampicine et rifabutine.

Des antirétroviraux : éfavirenz, étravirine, lopinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir.

Un antidépresseur léger : millepertuis.

Un vasodilatateur : bosentan.

Et à un moindre degré :

Des antiépileptiques : oxcarbazépine, eslicarbazépine, lacosamide.

Un psychostimulant : modafinil.

Un sédatif : méprobamate.

Un antifongique : griséofulvine.

Annexe 3 : Liste des aliments riches en sodium éditée par l'AFSSA en août 2001.

Table de composition des aliments

AFSSA août 2001

Aliments riches en sodium

Le sodium joue un rôle capital dans la régulation de la pression osmotique, de l'équilibre hydro-électrolytique et de la masse hydrique de l'organisme. C'est le principal ion des liquides extracellulaires.

Teneur en sodium (mg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
38850							Sel fin
35000							Sel de mer
15000							Cube pour bouillon
5000 - 6000						Anchois à l'huile	Sauce de soja
3000 - 4000				Olive noire en saumure			
2000 - 3000			Jambon sec Saucisson sec Jambon cru			Oeufs de lompe en semi-conserve	Moutarde
1500 - 2000	Roquefort		Bacon fumé cuit Filet de bacon cuit Salami Jambon fumé	Olive verte en saumure		Caviar en semi-conserve Crevette cuite	
1200 - 1500	Feta Sainte-Maure Bleu d'Auvergne Fourme d'Ambert		Poitrine de porc fumée			Saumon fumé	Amuse-gueule Vinaigrette Riz cantonnais
1100 - 1200	Carré de l'Est						Ketchup Biscuits apéritif
1000 - 1100	Edam Maroilles Fromage fondu	Biscuit sec	Cervelas Saucisson à l'ail Mortadelle Saucisse de Strasbourg Saucisse cocktail			Pâté à base de poisson ou de crustacés Bigorneau cuit	Sauce vinaigrette allégée
900 - 1000	Morbier Cantal Munster Parmesan	Céréales de petit déjeuner	Fromage de tête Jambon cuit Merguez Saucisse de Francfort				
800 - 900	Beurre demi-sel Reblochon Tomme Fromage des Pyrénées Camembert Chaource	Pop-corn salé	Boudin noir			Hareng saur Haddock fumé	Pomme de terre dauphine Hot-dog à la moutarde Biscuit apéritif au fromage Friand à la viande

☞ Attention ! Ce tableau n'est pas exhaustif, il est réalisé à partir des données disponibles à ce jour.
[retour au sommaire "Tables de composition"](#)

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : RAVIAT
Prénom : Bertrand

Titre de la thèse : Le patient transplanté rénal : Traitements immunosuppresseurs, rôles et conseils du pharmacien d'officine.

Mots-clés : transplantation rénale, immunosuppresseurs, insuffisance rénale chronique, observance, traitement préventif, règles hygiéno-diététiques.

Résumé : L'insuffisance rénale chronique concerne deux à trois millions de français. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) concerne 71 000 patients avec 33 000 greffés et 38 000 dialysés. Ce nombre ne cesse de s'accroître du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'hypertension artérielle qui sont deux maladies responsables de près de la moitié des patients en IRCT. Des traitements efficaces existent pour ces deux pathologies mais le vrai frein thérapeutique est la non-observance des patients et le fait que la maladie soit asymptomatique aux premiers stades. Ainsi il paraît évident que le pharmacien a un rôle à jouer dans l'accompagnement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique dont l'ultime étape de la maladie peut être la dialyse ou la greffe rénale

Un patient transplanté rénal doit suivre un traitement immunosuppresseur contraignant mais efficace. Ainsi le taux de rejet aigu la première année n'est que de 5 à 25 % selon le protocole d'immunosuppression. Le traitement d'entretien comprend l'association de plusieurs classes d'immunosuppresseurs. Le protocole choisi dépend du profil du patient. On peut citer les corticoïdes, les anticalcineurines avec la ciclosporine NEORAL® et le tacrolimus PROGRAF®, les inhibiteurs de mTOR avec l'évérolimus CERTICAN® et le sirolimus RAPAMUNE®, et un anti métabolites le mycophénolate mofétil CELLCEPT.

Le pharmacien, puisqu'il est amené à voir très régulièrement le patient transplanté, est un interlocuteur privilégié afin d'expliquer en détail les mécanismes d'action des médicaments immunosuppresseurs et traitements préventifs qu'il délivre chaque mois et faire comprendre l'intérêt d'une bonne compliance essentielle après une greffe rénale malgré les potentiels effets indésirables de ces derniers.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE
Professeur de pharmacie clinique à l'université Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à l'université Lille 2
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Membre(s) extérieur(s) : Vanheems Anne-sophie, Docteur en pharmacie,
titulaire d'une officine à Vieux-Condé.