

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 juillet 2022
Par Mr CASSEN Ramy**

La prise en charge du patient transplanté rénal à l'officine

Membres du jury :

Président : Monsieur DURIEZ Patrick, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur de thèse, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membres extérieurs: Monsieur AL AKOUM Dany, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Centre à Cysoing

Monsieur ZIMNY Julien, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Saint-Firmin à Morbecque

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Je remercie toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ma thèse d'exercice.

A mon président de thèse, Monsieur Patrick DURIEZ, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur Emmanuel HERMANN, pour l'aide que vous m'avez apporté dans la rédaction de ce mémoire. Vous m'avez fait honneur de diriger de cette thèse.

A Monsieur Dany AL AKOUM et Monsieur Julien ZIMNY, pour avoir accepté de faire partie du jury.

A ma Mimi, pour ton soutien au quotidien. Tu as su me donner de la force dans les moments difficiles. Merci d'être à mes côtés.

Sommaire

Liste des tableaux.....	25
Liste des figures	25
Liste des abréviations.....	27
Introduction.....	29
I. Rappels anatomiques et physiologique des reins	31
A. Anatomie et vascularisation rénale	31
1. Localisation	31
2. Structure macroscopique	31
3. Vascularisation	32
a) Les artères intrarénales	32
b) Les veines.....	33
c) Les lymphatiques.....	33
d) Les nerfs.....	33
4. Structure microscopique : le néphron.....	34
a) Le glomérule (corpuscule de Malpighi ou corpuscule rénal)	34
b) Les tubules rénaux	36
c) L'Appareil juxta-glomérulaire	37
B. La physiologie rénale	38
1. Fonctions du rein.....	38
a) Équilibre de l'eau et des électrolytes	38
b) Fonction d'élimination (ou d'épuration)	39
c) Fonction hormonale	39
(1) Régulation de la pression artérielle.....	39
(2) Régulation de l'érythropoïèse	40
(3) Régulation de la production de la vitamine D active	40
(4) Gluconéogenèse.....	41
2. Processus physiologiques de base	41
a) La filtration glomérulaire	41
(1) Définition et caractéristiques.....	41
(2) Déterminants de la filtration glomérulaire	42
(a) La pression nette de filtration (PNF)	42
(b) La perméabilité de la paroi du capillaire glomérulaire	43
(c) La nature des molécules filtrées.....	43
(3) Le débit de filtration glomérulaire (DFG).....	44
(a) Régulation du DSR et du DFG	44

(i)	Le mécanisme d'autorégulation du DSR et du DFG	45
(ii)	Régulation extrinsèque du DFG	46
b)	Les mécanismes de réabsorption et sécrétion tubulaires	49
(1)	Les mécanismes de transport tubulaire	50
(2)	Le transport dans le tubule contourné proximal (TCP)	50
(3)	Le transport dans l'anse de Henlé	53
(4)	Le transport dans le tube contourné distal (TCD)	54
(5)	Le transport dans le tube collecteur	55
II.	Les pathologies rénales : de la maladie rénale chronique à la transplantation rénale.....	57
A.	La maladie rénale chronique.....	57
1.	Définition	57
2.	Epidémiologie.....	57
3.	Evaluation de la fonction rénale	57
a)	Formule de Cockcroft et Gault	59
b)	Formule de Schwartz.....	59
c)	Formule MDRD simplifié.....	59
d)	Formule CKD-EPI	59
4.	Causes de l'insuffisance rénale chronique	60
a)	Glomérulopathies.....	60
b)	Néphropathies interstitielles.....	60
(1)	Néphropathie tubulo-interstitielle ischémique	60
c)	Néphropathies vasculaires.....	61
d)	Atteintes rénales consécutives à des atteintes systémiques	61
e)	Néphropathie héréditaires.....	62
5.	Physiopathologie	62
a)	Les capacités d'adaptation fonctionnelle des néphrons « sains »	62
b)	Le syndrome urémique	62
(1)	Signes cliniques.....	63
(2)	Indicateurs biologiques et radiologiques.....	63
6.	Méthodes de traitement de l'IRC	63
a)	Traitement préventif.....	64
b)	Traitement conservateur.....	64
(1)	Mesures diététiques.....	64
(a)	Restriction protidique.....	64
(b)	Apports hydriques	64
(c)	Sodium	64

(d)	Potassium.....	64
(e)	Prévention de l'acidose métabolique	65
(2)	Traitement médicamenteux des manifestations cliniques de l'urémie	65
(a)	Traitement de HTA	65
(i)	Diurétiques de l'anse non néphrotoxiques	65
(ii)	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	65
(iii)	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).....	66
(iv)	Bétabloquants.....	66
(v)	Inhibiteurs calciques	66
(b)	Correction des troubles du métabolisme phosphocalcique	66
(i)	Prévention de l'hypocalcémie	66
(ii)	Prévention de l'hyperphosphorémie	66
(a)	Chélateurs calciques du phosphore	66
(b)	Chélateurs non calciques du phosphore	67
(c)	Apport de vitamine D3	67
(iii)	Traitement de l'hyperparathyroïdisme	67
(c)	Anémie, ses causes et son traitement.....	67
(3)	Adaptation posologique des médicaments au cours de l'IR	68
B.	Les traitements de suppléance	69
1.	L'hémodialyse de suppléance	69
a)	Principe.....	69
b)	Voie d'accès	70
c)	Déroulement	70
2.	Dialyse péritonéale.....	70
a)	Principe.....	70
b)	Voie d'accès	71
c)	Déroulement	71
(1)	Dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).....	71
(2)	Dialyse péritonéale automatisée (DPA)	71
C.	La greffe rénale.....	71
1.	Encadrement du don d'organe	72
2.	Etat des lieux.....	73
3.	Déroulement de la greffe	74
a)	Avant transplantation	74
b)	Préparation du receveur	75
(1)	Information du patient.....	75
(2)	Etude du dossier médical	75

c)	Un don du vivant.....	78
d)	Transplantation.....	79
(1)	Aspects chirurgicaux.....	79
(2)	Prélèvement du rein.....	79
(3)	Modalités d'attribution.....	79
(4)	Modalités pratiques du prélèvement.....	80
(5)	Préparation du greffon.....	80
(6)	Implantation du greffon.....	81
e)	Après transplantation : évolution initiale.....	82
(1)	Les complications chirurgicales.....	83
(2)	Complications médicales des premiers mois.....	83
(3)	Insuffisance rénale aigüe du greffon.....	84
f)	Modalités de surveillance post transplantation.....	86
(1)	Méthodes de surveillance du greffon rénal.....	86
(a)	Evaluation de la fonction du greffon.....	86
(b)	Evaluation de la structure du greffon : la biopsie.....	86
(i)	Indication des biopsies du greffon rénal.....	86
(ii)	Modalités de la biopsie.....	87
(iii)	Complications et contre-indication de la biopsie du greffon.....	87
(c)	Evaluation de l'anatomie du greffon.....	87
(2)	Suivi immunologique de la greffe.....	88
(3)	Surveillance du patient transplanté.....	88
(4)	Suivi du traitement immunosuppresseur.....	89
(a)	Suivi des complications de l'immunosuppression.....	90
(5)	Calendrier de suivi.....	91
III.	Les immunosuppresseurs de la transplantation rénale.....	93
A.	Immunologie de la transplantation.....	93
1.	Réponses immunitaires contre les cellules du greffon.....	93
a)	Antigènes de transplantation.....	93
b)	Induction de réponses immunitaire contre les greffes.....	95
c)	Mécanismes immunitaires du rejet de greffe.....	97
B.	Les traitements immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale.....	99
1.	Les inhibiteurs de la calcineurine (anticalcineurines).....	102
a)	Mécanisme d'action.....	102
(1)	Ciclosporine NEORAL® SANDIMMUN®.....	102
(a)	Formulation.....	102

(b)	Posologie et mode d'administration.....	102
(c)	Particularité pharmacocinétique	102
(d)	Effets indésirables	102
(e)	Suivi thérapeutique.....	103
(f)	Interactions médicamenteuses.....	104
(i)	Interactions pharmacocinétiques	104
(ii)	Interactions pharmacodynamiques	104
(g)	Grossesse et allaitements	105
(h)	Contre-indications	105
(2)	Tacrolimus PROGRAF® ADVAGRAF® MODIGRAF® ENVARUSUS® ADOPOINT® CONFEROPOINT®	105
(a)	Formulation	105
(b)	Posologie et mode d'administration.....	105
(c)	Particularité pharmacocinétique	106
(d)	Effets indésirables	106
(e)	Suivi thérapeutique.....	107
(f)	Interactions médicamenteuses.....	107
(g)	Grossesse et allaitement	108
(h)	Contre-indications	108
2.	Inhibiteurs de mTOR	108
a)	Mécanisme d'action	108
(1)	Sirolimus RAPAMUNE® et Everolimus CERTICAN®.....	109
(a)	Formulation	109
(b)	Posologie et mode d'administration.....	109
(c)	Particularité pharmacocinétique	109
(d)	Grossesse et allaitement	109
(e)	Effets indésirables	110
(f)	Suivi thérapeutique.....	110
(g)	Interactions médicamenteuses.....	110
(h)	Contre-indications	111
(2)	Interactions médicamenteuses communes à la Ciclosporine, au Tacrolimus, au Sirolimus et à l'Évérolimus	111
3.	Inhibiteurs de la synthèse des cytokines	111
a)	Mécanisme d'action	111
(1)	Prednisone CORTANCYL®, Prednisolone SOLUPRED® et Méthylprednisolone SOLUMEDROL®.....	112
(a)	Formulation	112
(b)	Posologie et mode d'administration.....	112

(c)	Particularité pharmacocinétique	112
(d)	Effets indésirables	112
(e)	Suivi thérapeutique.....	113
(f)	Interactions médicamenteuses.....	113
(g)	Grossesse et allaitement.....	114
(h)	Contre-indications	114
4.	Médicaments cytotoxiques	114
a)	Mécanisme d'action.....	114
(1)	L'azathioprine IMUREL®	115
(a)	Formulation	115
(b)	Posologie et mode d'administration.....	115
(c)	Particularité pharmacocinétique	116
(d)	Effets indésirables	116
(e)	Suivi thérapeutique.....	116
(f)	Interactions médicamenteuses.....	116
(g)	Grossesse et allaitement.....	117
(h)	Contre-indications	117
(2)	Le mycophénolate mofétil CELLCEPT® et mycophénolate sodique MYFORTIC®.....	117
(a)	Formulation	118
(b)	Posologie et mode d'administration.....	118
(c)	Particularité pharmacocinétique	118
(d)	Effets indésirables	118
(e)	Suivi thérapeutique.....	119
(f)	Interactions médicamenteuses.....	119
(g)	Grossesse et allaitement.....	120
(h)	Contre-indications	120
C.	Traitement d'entretien	121
D.	Traitement curatif du rejet de greffe	122
IV.	Conseils du pharmacien dans la prise en charge du patient transplanté rénale 123	
A.	Prévention du risque infectieux.....	123
1.	Les infections bactériennes.....	123
a)	Les infections urinaires	123
(1)	Clinique.....	123
(2)	Diagnostic.....	124
(3)	Traitement	124

(4) Traitement prophylactique	124
(5) Rôle du pharmacien.....	124
b) Les infections pulmonaires	124
(1) Clinique.....	125
(2) Diagnostic.....	125
(3) Rôle du pharmacien.....	125
c) Les infections fongiques	125
(1) Epidémiologie	125
(2) La pneumocystose.....	125
(a) Epidémiologie	125
(b) Symptômes	125
(c) Diagnostic.....	125
(d) Traitement par le BACTRIM®.....	125
(i) Formulation	125
(ii) Mécanisme d'action.....	126
(iii) Posologie et mode d'administration.....	126
(iv) Surveillance et précaution d'emploi	126
(v) Effets indésirables.....	126
(vi) Interactions médicamenteuses.....	126
(vii) Grossesse et allaitement	126
(e) Traitement par le PENTACARINAT®	126
(i) Formulation	126
(ii) Mécanisme d'action.....	127
(iii) Posologie et mode d'administration.....	127
(iv) Surveillance et précaution d'emploi	127
(v) Effets indésirables.....	127
(vi) Interactions médicamenteuse	127
(vii) Grossesse et allaitement	127
(f) Rôle du pharmacien	127
(3) Infection virale.....	128
(a) Epidémiologie	128
(b) Transmission	128
(c) Symptômes	128
(d) Traitement	128
(i) Traitement préventif.....	128
(ii) Le traitement prophylactique.....	128
(iii) Le traitement préemptif.....	128

(iv) Traitement curatif	129
(e) Rôle du pharmacien	129
B. Prévention du risque de cancers cutanés	129
1. Epidémiologie.....	129
a) Incidences des différents cancers chez le patient transplanté rénal	129
(1) Les cancers cutanés.....	129
(2) Sarcome de kaposi	129
(3) Les syndromes lymphoprolifératifs	129
(4) Les cancers de l'appareil urinaire	129
b) Les cancers cutanés.....	129
(1) Les facteurs favorisants.....	130
(2) Les recommandations	130
(3) Rôle du pharmacien.....	130
(a) Les règles de protection solaire.....	130
(b) Les phototypes	131
(c) L'auto-examen de la peau	131
(i) Déroulement.....	131
(ii) Les signes d'alerte.....	132
C. Prévention du risque cardiovasculaire	132
1. L'hypertension artérielle	133
a) Conséquences de l'HTA.....	133
b) Le traitement.....	133
2. Les hyperlipidémies.....	133
a) Intérêts de la prise en charge des dyslipidémies	134
b) La prise en charge de l'hyperlipidémie	134
3. Le diabète	134
a) Définition.....	134
b) Les facteurs de risques.....	134
c) Conséquences post-transplantation	134
d) Prévention des risques de survenue de diabète post transplantation	135
e) Les traitements immunosuppresseurs	135
4. Les mesures hygiéno-diététiques.....	135
a) Equilibre alimentaire	135
(1) Apport énergétique quotidien et répartition	135
(a) Les sept groupes d'aliments	136
(b) Recommandations nutritionnelles post transplantation	137
(c) L'hygiène alimentaire.....	137

(2) L'hypertension artérielle.....	138
(a) Réduction de la consommation en sel.....	138
(b) Augmentation des apports en K ⁺ , Mg et Ca.....	138
(c) Réduction pondérale	138
(d) Exercice physique	139
(e) Alcool et tabac.....	139
(3) L'obésité	139
(a) La prise en charge nutritionnelle	139
(b) L'activité physique	140
(4) Les dyslipidémies	140
(a) Conseils associés.....	141
(5) Le diabète de type 2	141
(a) La lutte contre l'insulinorésistance.....	142
(b) La réduction des hyperglycémies postprandiales.....	142
(c) Eviter les hypoglycémies	144
5. Activité physique	145
a) Les sports conseillés	145
b) La fréquence de l'activité physique.....	145
D. Adhérence thérapeutique.....	145
1. Définition	145
2. Conséquences de la non observance	146
3. Facteurs favorisant la non observance.....	146
a) Facteurs liés au patient.....	146
b) Facteurs liés au traitement.....	147
4. Les solutions pour améliorer l'adhérence thérapeutique	147
a) Plan de posologie	147
b) L'éducation thérapeutique.....	148
E. La vaccination du patient transplanté rénal.....	148
1. Les vaccins vivants atténués.....	149
2. Les vaccins recommandés chez le patient transplanté	149
a) Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite.....	149
b) Grippe.....	149
c) Hépatite B.....	149
d) Pneumocoque.....	149
e) COVID 19	149
3. Vaccinations pour le voyageur	150
a) Hépatite A.....	150

b) Typhoïde.....	150
c) Méningocoque	150
d) Rage.....	150
V. Conclusion.....	151

Liste des tableaux

TABLEAU 1: LES FORCES IMPLIQUEES DANS LA FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ L'HOMME (32).....	43
TABLEAU 2: EFFETS DES HORMONES ET DES NEUROTRANSMETTEURS SUR LE DFG ET LE DSR (31).....	48
TABLEAU 3: LES QUANTITES D'EAU ET DE DIFFERENTS SOLUTES FILTRES, REABSORBES ET EXCRETES (33).....	49
TABLEAU 4: RECAPITULATIF DES PHENOMENES DE REABSORPTION DANS LE TUBE RENAL (42)	56
TABLEAU 5: DEGRE DE L'IRC EN FONCTION DU DEBIT DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE	58
TABLEAU 6: EXAMENS COMPLEMENTAIRES A REALISER AVANT UNE TRANSPLANTATION	77
TABLEAU 7: PRINCIPAUX MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISES DANS LA GREFFE RENALE SPECIALITES DISPONIBLES EN VILLE	101
TABLEAU 8: LA DESCRIPTION DES DIFFERENTS PHOTOTYPES	131

Liste des figures

FIGURE 1: LOCALISATION DES REINS (1)	31
FIGURE 2: ANATOMIE MACROSCOPIQUE DU REIN(5)	32
FIGURE 3: VASCULARISATION DU REIN ET TRAJET SUIVI PAR LE SANG (7)	33
FIGURE 4: VASCULARISATION DU NEPHRON (8)	33
FIGURE 5: STRUCTURE D'UN NEPHRON (10).....	34
FIGURE 6: LES DIFFERENTS TYPES DE NEPHRONS (11).....	35
FIGURE 7: LE GLOMERULE OU CORPUSCULE DE MALPIGHI (14)	35
FIGURE 8: LA MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE (15)	36
FIGURE 9: LE TUBE RENAL (10)	37
FIGURE 10: L'APPAREIL JUXTA-GLOMERULAIRE(16)	38
FIGURE 11: ROLE DU REIN DANS LA REGULATION DE LA TENSION ARTERIELLE (24).....	39
FIGURE 12: ANEMIE PAR DEFICIT EN EPO (25)	40
FIGURE 13: ROLE DU REIN DANS LE METABOLISME DE LA VITAMINE D SOUS FORME ACTIVE (26)	40
FIGURE 14: LES PROCESSUS DE LA FORMATION DE L'URINE (27).....	41
FIGURE 15: LA MEMBRANE DE FILTRATION GLOMERULAIRE (30).....	42
FIGURE 16: LES DIFFERENTES PRESSIONS DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE (31)	42
FIGURE 17: LE DSR ET LE DFG EN FONCTION DE LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE (31)	45
FIGURE 18: EFFETS DES MODIFICATIONS ARTERIOLAIRES AFFERENTE ET EFFERENTE SUR LE DFG ET DSR (35) ..	45
FIGURE 19: SRAA ET ROLE DE L'ANGIOTENSINE II (36)	48
FIGURE 20: LES DIFFERENTS MECANISMES DE TRANSPORT DE LA REABSORPTION DANS LE TCP (42)	51
FIGURE 21: LA REABSORPTION DE BICARBONATES ET LA SECRETION DE PROTONS AU NIVEAU DU TCP (42)	52
FIGURE 22: REABSORPTION DU SODIUM DANS LA BRANCHE LARGE ASCENDANTE DE L'ANSE DE HENLE (30)...	53
FIGURE 23: ECHANGE A CONTRE-COURANT DES VASA RECTA (42).....	54
FIGURE 24: REABSORPTION DU SODIUM DANS LE TCD (42)	54
FIGURE 25: REABSORPTION DE NA ET SECRETION DE K SOUS L'EFFET DE L'ALDOSTERONE ET REABSORPTION DE L'EAU SOUS L'EFFET DE L'ADH (41)	55
FIGURE 26: SCHEMA D'UNE FISTULE ARTERIOVEINEUSE (50)	70
FIGURE 27: SCHEMA DIALYSE PERITONEALE (51)	71
FIGURE 28: LE SOMBRE BILAN D'UNE ANNEE D'EPIDEMIE SUR LA GREFFE RENALE EN FRANCE (56)	74
FIGURE 29: PRINCIPE DU CROSSMATCH EN TECHNIQUE LUMINEX (A GAUCHE) ET ELISA (A DROITE) (58).....	78
FIGURE 30: EMBLEMMENT DU GREFFON LORS DE LA GREFFE RENALE (69).....	81
FIGURE 31: SCHEMA DU REIN TRANSPLANTE DANS LA FOSSE ILIAQUE DROITE (70) 1. VEINE ILIAQUE PRIMITIVE ; 2. GREFFON ; 3. URETERE DU GREFFON ; 4. ARTERE ILIAQUE PRIMITIVE ; 5. ARTERE DU GREFFON ; 6. VEINE DU GREFFON ; 7. VESSIE	82
FIGURE 32: CAUSES D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE DU GREFFON (70) SHU: SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE; CMV: CYTOMEGALOVIRUS.....	86
FIGURE 33: SCHEMA DE SURVEILLANCE DU PATIENT TRANSPLANTE, INSPIRE DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE LA HAS DE 2007, DES KDIGO DE 2010	92
FIGURE 34: REPOSE IMMUNITAIRE CONTRE LES GREFFONS (78)	95
FIGURE 35: RECONNAISSANCE DIRECTE ET INDIRECTE DES ALLOANTIGENES (78).....	96

FIGURE 36: MECANISME D'ACTION DES PRINCIPAUX IMMUNOSUPPRESSEURS (88) CMH : COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE – TCR : RECEPTEUR DE CELLULE T – NFAT : NUCLEAR FACTOR OF ACTIVATED T-CELLS.....	100
FIGURE 37: MECANISME D'ACTION DE L'AZATHIOPRINE (121).....	115
FIGURE 38: MECANISME D'ACTION DU MYCOPHENOLATE (124).....	118
FIGURE 39: RESUME DES POSOLOGIES DES DIFFERENTES MOLECULES A VISEE IMMUNOSUPPRESSIVE DANS LA PREVENTION DU REJET DE GREFFE RENALE (83).....	121
FIGURE 40: CLASSIFICATION DES DIFFERENTS STADES IMC SELON OMS (139).....	139
FIGURE 41: ALIMENTS AVEC CHARGE GLYCEMIQUE FAIBLE <10 (142).....	143
FIGURE 42: ALIMENTS AVEC CHARGE GLYCEMIQUE MOYENNE 11-19 (142).....	143
FIGURE 43:ALIMENTS AVEC CHARGE GLYCEMIQUE ELEVEE >20 (142).....	144

Liste des abréviations

ACE	activateurs continu de l'érythropoïèse
ADH	Hormone antidiurétique
ASE	agents stimulants de l'érythropoïèse
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DSA	Donor specific antibody
DSR	Débit sanguin rénal
EC	Enzyme de conversion
EDRF	<i>Endothelium derived relaxing factor</i>
EPO	Erythropoïétine
FNA	Facteur natriurétique atrial
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
kFG	Coefficient de perméabilité hydraulique de la paroi capillaire
MBG	Membrane basale glomérulaire
Pbow	Pression hydrostatique capsule de bowman
PCG	Pression capillaire glomérulaire
PNF	Pression nette de filtration
Ponc	Pression oncotique
PTH	Hormone parathyroïdienne
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
TCD	Tubule contourné distale
TCP	Tubule contourné proximal
TDM	Tomodensitométrie
FAV	fistule artérioveineuse

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) touche environ 6 millions de français. Les chiffres sont relatifs car le diagnostic de cette maladie est difficile due au fait qu'elle est asymptomatique au stade débutant. L'insuffisance rénale est rarement stable et peut évoluer au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dont on compte 76 000 cas en France. La prise en charge des patients IRCT est réalisée soit par une dialyse (55%) soit par une greffe de rein (45%).

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de choix pour les patients atteints d'IRCT. La perte de la fonction rénale étant irréversible, la transplantation améliore la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Les indications de transplantations rénales se multiplient dû à l'augmentation du nombre des malades en IRCT et le vieillissement de la population. Cependant toute greffe d'organe est confrontée à la même problématique, le mécanisme de rejet. L'avancée de la recherche biomédicale, clinique, technologique a permis une prise en charge spécialisée multidisciplinaire capable de prévenir, dépister et traiter les pathologies associées et des complications post-greffe.

Afin de préserver le greffon, les personnes transplantées sont contraintes à un traitement antirejet à vie pour prévenir ce phénomène immunitaire. Les médicaments immunosuppresseurs doivent être pris dans des conditions particulières que le patient doit respecter et se soumettre. Le patient doit comprendre sa pathologie et son traitement, respecter la prise médicamenteuse à des heures particulières, prendre conscience de la valeur d'un greffon et empêcher l'épisode de rejet, adopter des règles hygiéno-diététiques strictes.

Le pharmacien d'officine a un rôle important de par sa proximité avec sa patientèle, il va pouvoir écouter, conseiller et accompagner le patient dans son observance et la prévention des effets indésirables car malgré l'énorme avancé dans la thérapeutique, les traitements antirejet dépriment l'immunité, ce qui engendre une sensibilité plus forte aux infections fongiques, virales et bactériennes.

Dans cette thèse, nous ferons dans un premier temps des rappels anatomiques et physiologiques du rein.

On verra dans un deuxième temps, 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, la dialyse, et la deuxième possibilité de traitement de l'IRCT, la greffe rénale.

Dans la troisième partie, nous verrons les mécanismes immunologiques du rejet de greffe. Puis nous développerons les médicaments immunosuppresseurs utilisés dans la prévention du rejet de greffe.

Enfin dans une quatrième partie, nous décrirons les conséquences infectieuses, cutanés, cardiovasculaires du traitement immunosuppresseur. Nous aborderons les conseils hygiéno-diététiques que le pharmacien d'officine doit rappeler pour prévenir les complications cardiovasculaires du patient greffé rénale.

I. Rappels anatomiques et physiologiques des reins

A. Anatomie et vascularisation rénale

1. Localisation

Les reins sont localisés dans la région lombaire de part et d'autre du rachis (entre les vertèbres T12 et L3) contre la paroi postérieure de l'abdomen au niveau de la partie haute de l'espace rétro-péritonéal (cf. Figure 1). Ils possèdent la forme caractéristique d'un haricot ou d'ovoïde aplati. Un rein mesure en moyenne 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur et peut peser 125 à 140g. Le rein droit est situé plus bas que le rein gauche dû à la présence du foie situé au-dessus de celui-ci.

2. Structure macroscopique

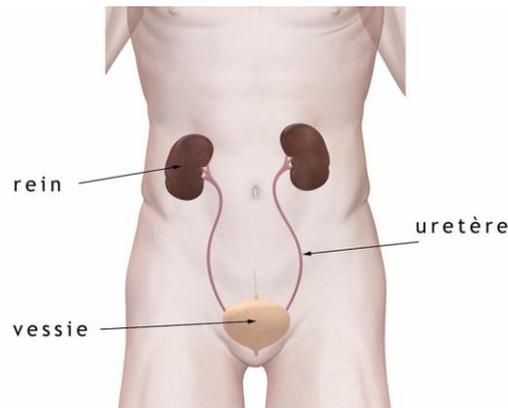


Figure 1: localisation des reins (1)

Sur la face interne concave du rein se trouve le hile. Il permet le passage du bassinot et le pédicule rénal : artères, veines, lymphatiques et nerfs. Le hile est orienté vers la ligne médiane, légèrement en avant et vers le bas.

Le rein est enveloppé d'une capsule solide fibro-collagénuse empêchant sa distension, et se trouve dans sa loge de tissu adipeux lâche qui forme les graisses périrénales.

Une coupe sagittale du rein permet de définir dans la capsule deux zones distinctes : la zone corticale et la zone médullaire (cf. Figure 2) :

- Le cortex est la région externe en contact avec la capsule rénale. D'environ 1 cm d'épaisseur, elle se glisse entre les pyramides sous la forme de colonne de Bertin. Cette zone contient les glomérules, les tubes contournés proximaux et les tubes contournés distaux ;
- La médullaire se subdivise en médulla externe et interne. Elle est composée de l'ensemble des pyramides striées, appelées pyramides de Malpighi. Chaque rein possède 8 à 10 pyramides de Malpighi. La base de ces structures anatomiques est externe et leur sommet est coiffé par la papille. La papille possède une série d'orifices et c'est à ce niveau que la jonction entre le parenchyme rénal et les calices se fait. Les calices sont des expansions du bassinot. La zone médullaire renferme les deux branches de l'anse de Henlé (descendantes et ascendantes) et les vaisseaux droits (vasa recta). (2)

Le passage de l'urine se fait à travers les pores des papilles rénales puis elle est recueillie dans les calices mineurs. A ce niveau, l'urine est récoltée par les calices majeurs puis par le bassinet et ensuite dans l'uretère. Les deux uretères droite et gauche se prolongent jusqu'à la vessie où s'accumule l'urine qui est enfin évacuée par l'urètre (cf. Figure 2). (3,4)

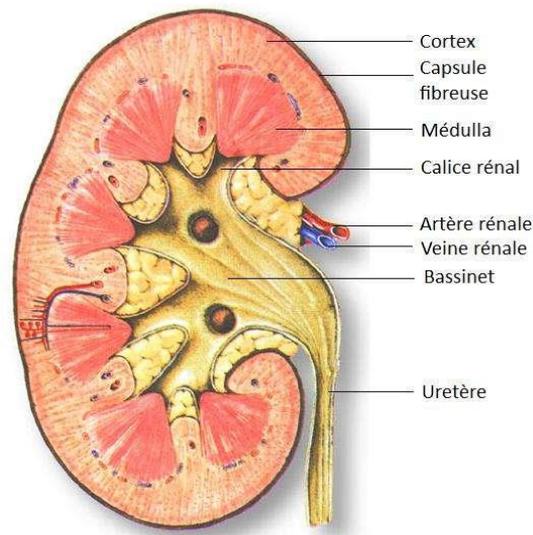


Figure 2: Anatomie macroscopique du rein(5)

3. Vascularisation

Chaque rein possède une artère rénale dérivée directement de l'aorte abdominale.

a) *Les artères intrarénales*

Au niveau du hile, l'artère rénale se sépare en 5 artères segmentaires appelées artères interlobaires (cf. Figure 3). Elles permettent d'irriguer le rein en profondeur entre les pyramides de Malpighi. Elles se prolongent par les artères arquées et forment une structure d'arches incomplètes à la jonction corticomédullaire. Depuis ces arches, nous avons les artères interlobulaires qui s'insinuent dans le cortex. Elles cèdent en chemin les artérioles afférentes des différents glomérules. L'artériole efférente donne naissance aux capillaires glomérulaires puis aux capillaires péri-tubulaires richement anastomosés (cf. Figure 4).

Le sang qui perfuse les tubules est donc essentiellement post-glomérulaire. Les artères droites, appelée vasa recta, ont comme origine l'artériole efférente des glomérules profonds dits juxtamédullaires. Quelques branches aboutissent à la médullaire interne autour des anses de Henlé longues. (6)

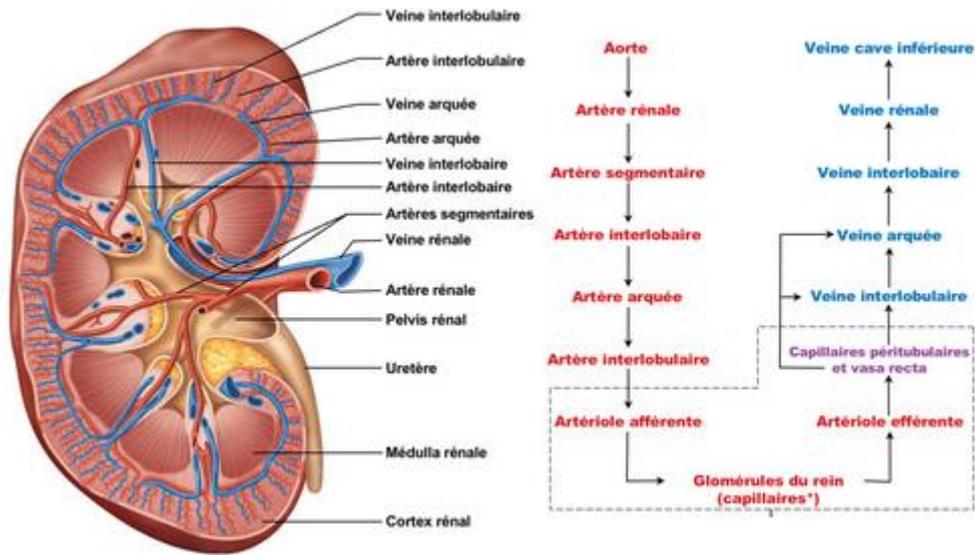


Figure 3: Vascularisation du rein et trajet suivi par le sang (7)

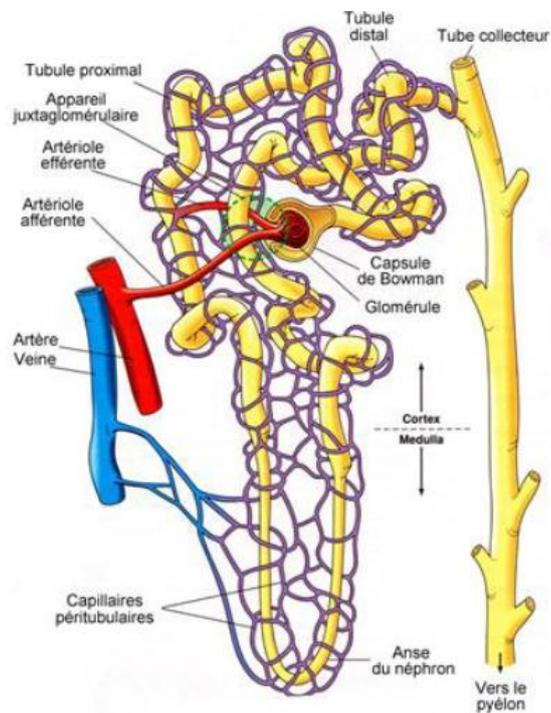


Figure 4: Vascularisation du néphron (8)

b) Les veines

L'organisation veineuse est sensiblement calquée sur l'organisation artérielle. Les veines se réunissent pour former la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure.

c) Les lymphatiques

Les lymphatiques drainent la lymphe de la région sous-capsulaire d'une part, et du cortex et de la médullaire d'autre part, selon une disposition proche de celle des vaisseaux artériels et veineux.

d) Les nerfs

Des terminaisons adrénergiques et cholinergiques sont retrouvées autour de l'artériole afférente et au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire.

4. Structure microscopique : le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein contient environ un million de néphrons. Le néphron est composé d'un glomérule et d'un tube urinaire. Le néphron est le site de filtration du sang. (cf. Figure 5) (9)

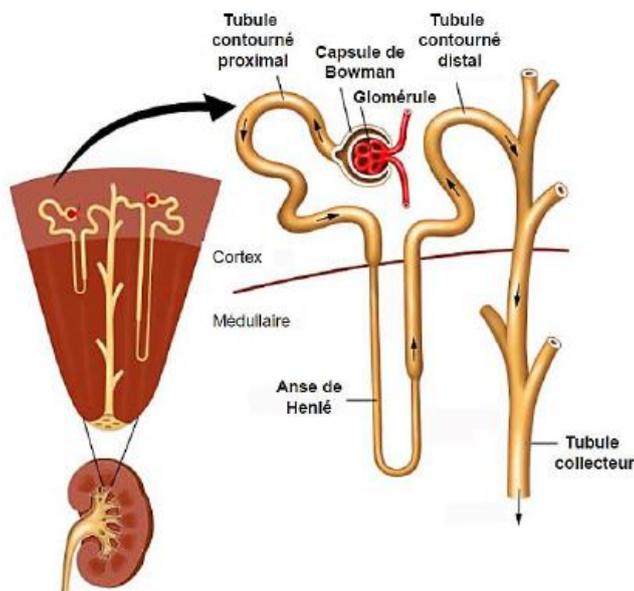


Figure 5: Structure d'un néphron (10)

a) *Le glomérule (corpuscule de Malpighi ou corpuscule rénal)*

Il existe deux types de glomérules (cf. Figure 6) :

- Les glomérules corticaux (85%) : ils se situent dans le cortex rénal superficiel et moyen. Leurs tubules s'introduisent peu dans la médulla. Les sommets de leurs anses de Henlé se situent dans la médulla externe.
- Les glomérules juxtamédullaires (15%) : ils se situent dans le cortex profond. Leurs anses de Henlé pénètrent profondément dans la médulla. Les glomérules juxtamédullaires sont 25 à 50% plus gros que les corticaux.

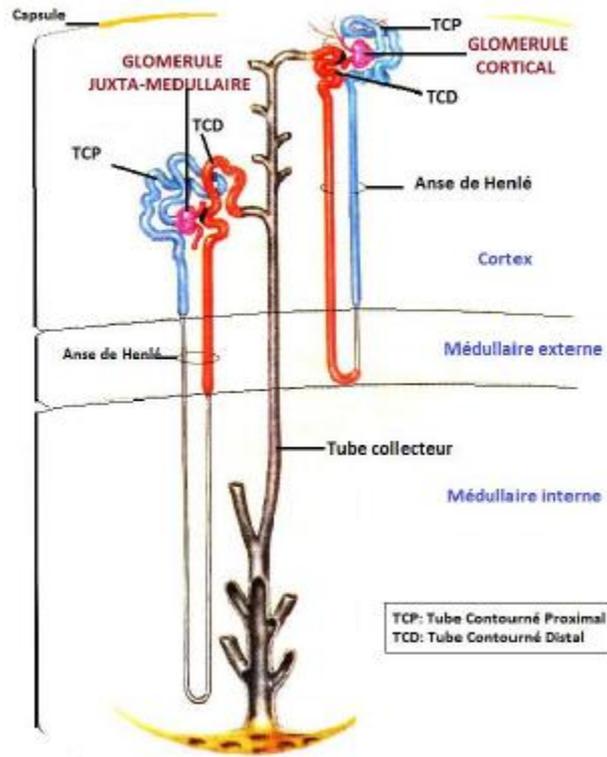


Figure 6: Les différents types de néphrons (11)

Le glomérule (cf. Figure 7) est le site de la filtration du sang et de la formation de l'urine primitive. Il est composé d'un pôle capillaire, appelé le flocculus, situé entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. Et d'un pôle urinaire appelé capsule de Bowman ou chambre urinaire. L'axe du flocculus est constitué du mésangium. Ce tissu est associé aux capillaires et assure comme fonction un soutien structurel aux capillaires, la contractilité, et participe à la régulation de la filtration. (12,13)

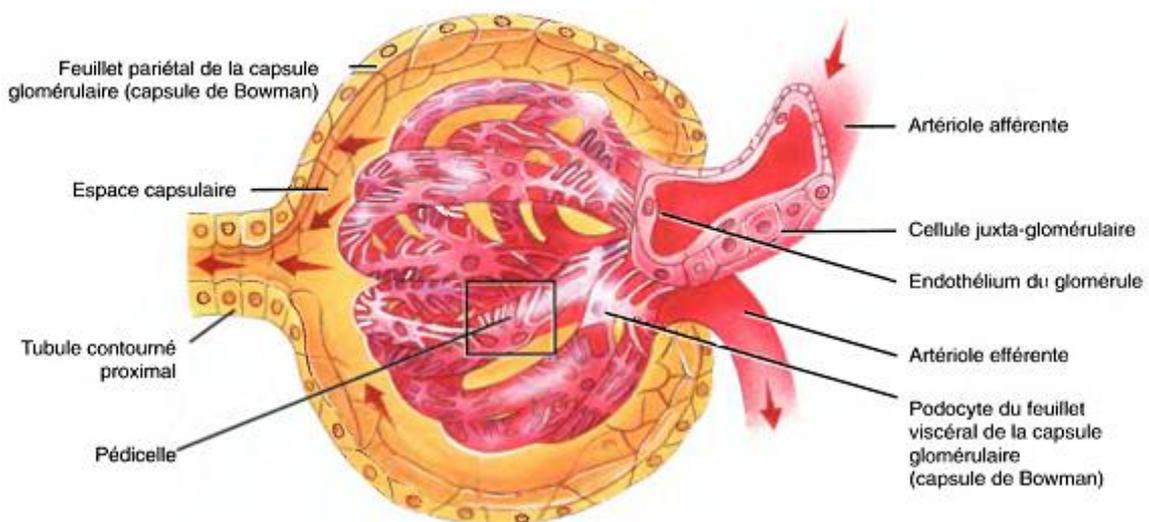


Figure 7: Le glomérule ou corpuscule de Malpighi (14)

Les capillaires glomérulaires (flocculus) sont enchâssés dans la capsule de Bowman qui accueille l'urine primitive. Celle-ci est produite par la filtration du plasma à travers la paroi de ces capillaires. L'urine s'écoule ensuite vers le tube contourné proximal. Le flux sanguin entrant dans le flocculus provient de l'artériole afférente et le flux sanguin sortant par l'artériole efférente.

La membrane de filtration est composée de 3 couches (cf. Figure 8) : une monocouche de cellules de l'endothélium capillaire, la membrane basale glomérulaire (MBG) et l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman (constitué de podocytes). (3)

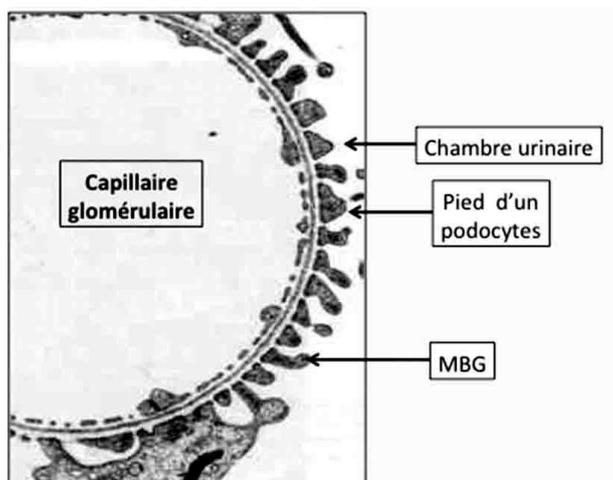


Figure 8: La membrane basale glomérulaire (15)

b) Les tubules rénaux

Chaque glomérule donne un seul tube rénal. Le tube est tapissé d'une couche de cellules tubulaires épithéliales fixée sur la membrane basale tubulaire. La cellule tubulaire possède deux côtés : le côté apical ou luminal et le côté basolatéral.

Le côté apical donne sur la lumière tubulaire et est en contact avec le fluide tubulaire. Le côté basolatéral est en contact avec le tissu interstitiel rénal.

Les tubes rénaux sont segmentés en plusieurs parties (cf. Figure 9) : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le tube (ou canal) collecteur. Les tubes collecteurs forment les canaux de Bellini qui débouchent dans la papille.

La partie initiale du tube proximal est contournée puis suivie d'une partie droite. Les cellules de ce tube sont hautes et étroites, très riches en mitochondries et autres organites intracellulaires. Par ailleurs, elles ont de nombreuses microvillosités au niveau pôle apical, décrites comme « une bordure en brosse ».

L'anse de Henlé dessine une boucle en épingle à cheveux. Pour l'anse issue de glomérule cortical superficiel (85%), la boucle est courte et son sommet est situé dans la médullaire externe. Pour l'anse issue de glomérule juxtamédullaire (15%), la boucle plonge profondément dans la médullaire interne et son sommet se situe au voisinage de la papille (cf. Figure 6). La partie descendante de l'anse est mince et composée de cellules simples, aplaties, sans bordure en brosse et pauvres en mitochondries. La partie ascendante est large (sauf à son début), ses cellules sont cuboïdes et possèdent une bordure en brosse réduite, leurs mitochondries apparaissent à nouveau.

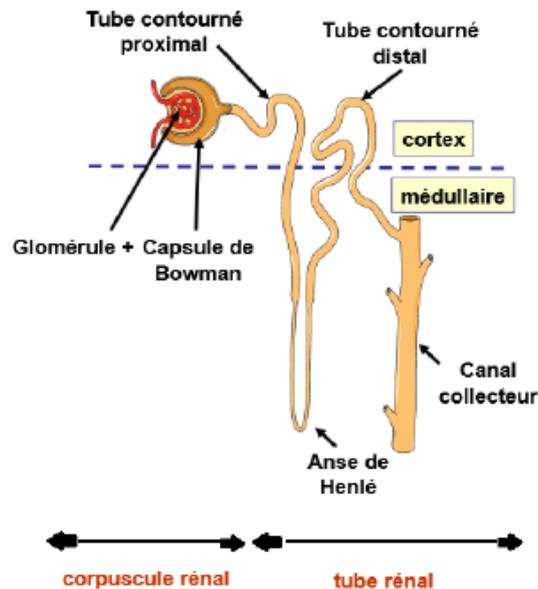


Figure 9: Le tube rénal (10)

Le tube distal est un segment situé entre la branche large ascendante de l'anse de Henlé et le tube collecteur. Ce tube est lui aussi contourné, les cellules s'apparentent à celles de la branche large ascendante de Henlé déjà décrites. Le début du tube distal contient la macula densa, partie de l'appareil juxtaglomérulaire.

Le canal collecteur inclut un court segment cortical. Il plonge ensuite rapidement dans la médullaire externe puis interne pour rejoindre les canaux de Bellini et la papille.

L'urine primitive, obtenue après la filtration glomérulaire, s'écoule dans le tube rénal où sa composition et son volume sont modifiés au fur et à mesure de son passage. En effet, ces changements sont les résultats d'une réabsorption et d'une sécrétion de nombreuses substances au niveau tubulaire. Environ 180 litres de plasma sont filtrés chaque jour pour un volume urinaire final journalier d'environ 1,5 litres, ce qui signifie que 99% du filtrat est réabsorbé dans les tubules. Les mécanismes de réabsorption et de sécrétion tubulaire seront détaillés par la suite.

c) L'Appareil juxta-glomérulaire

L'appareil juxta-glomérulaire est une structure microscopique de forme triangulaire située au pôle vasculaire de chaque glomérule (cf. Figure 10). Les trois côtés de ce triangle sont formés par l'artériole afférente, l'artériole efférente et le tube distal.

Trois types de cellules le composent :

- Les cellules juxta-glomérulaires qui sont situées dans la media de l'artériole afférente. Ce sont des cellules granuleuses ou myo-épithéliales de type sécrétoire. La rénine y est synthétisée et stockée.
- La macula densa qui est composée d'un groupe de cellules de la partie initiale du tube contourné distal. Elles sont sensibles à la concentration en NaCl du filtrat à ce niveau.
- Les cellules mésangiales qui soutiennent l'artériole efférente et forment la partie structurale de l'appareil juxta-glomérulaire. Elles ont la capacité de transmettre des signaux entre la macula densa et les cellules juxta-glomérulaires.

Cette structure complexe a une riche innervation orthosympathique.

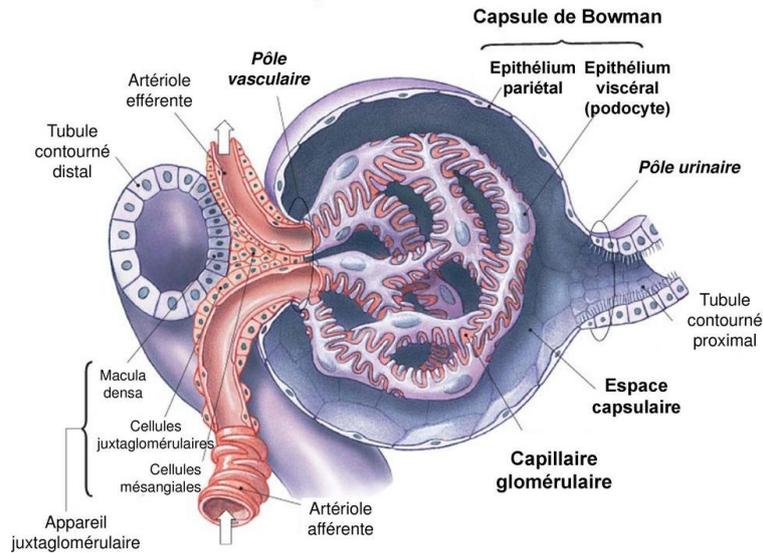


Figure 10: L'appareil juxta-glomérulaire(16)

(17–20)

B. La physiologie rénale

1. Fonctions du rein

Le rein est un organe vital qui assure de multiples fonctions : régulation du bilan hydro-électrolytique, fonction d'élimination et fonction hormonale. (21)

a) *Équilibre de l'eau et des électrolytes*

Le rein régule le volume et la composition des liquides extracellulaires de l'organisme de façon à garantir leur stabilité. Le bilan des entrées et des sorties de plusieurs substances (eau, sodium, potassium, hydrogène...) est rendu nul grâce au rein. Ainsi, malgré un apport différent de ces substances entre individus, sur le même individu d'un jour à l'autre, le volume et la composition du milieu intérieur reste stable et identique pour tous. (22)

Nous pouvons citer les exemples suivants :

- le volume du liquide extracellulaire reste stable grâce à un bilan nul de sodium ;
- le volume du liquide intracellulaire subsiste stable grâce à un bilan nul d'eau ;
- l'équilibre acido-basique est maintenu grâce à un bilan nul de proton (H⁺) ;
- le taux de potassium demeure stable grâce à un bilan nul de cette substance.

En cas de pathologie rénale, un déséquilibre hydro-électrolytique du milieu intérieur peut s'installer :

- une rétention de sel (NaCl) et d'eau, à l'origine d'une augmentation du volume extracellulaire, se manifestant par une hypertension artérielle ou par un œdème périphérique ou pulmonaire ;
- une hypernatrémie par perte d'eau ou une hyponatrémie par rétention d'eau ;
- une acidose par rétention des ions H⁺ ;
- une hyperkaliémie par rétention des ions K⁺, favorisant le risque de trouble du rythme cardiaque.

b) Fonction d'élimination (ou d'épuration)

Plusieurs substances sont éliminées par voie rénale. Ces substances sont soit d'origine endogène, telles que l'urée provenant du catabolisme des protéines, l'acide urique provenant du catabolisme des acides aminés, la créatinine provenant du métabolisme musculaire, l'urochrome provenant de l'hémoglobine... ; soit d'origine exogène comme les additifs alimentaires, certains pesticides, certains médicaments et/ou leur(s) métabolite(s).

Ils existent d'autres organes responsables de la fonction d'épuration :

- Les poumons qui éliminent le dioxyde de carbone (acide volatil), l'eau (élimination non régulée), l'alcool ;
- La peau qui élimine l'eau et les ions via les glandes sudoripares (élimination non régulée) ;
- Le foie qui synthétise la bile qui permet d'éliminer la bilirubine, certains médicaments et certains toxiques.

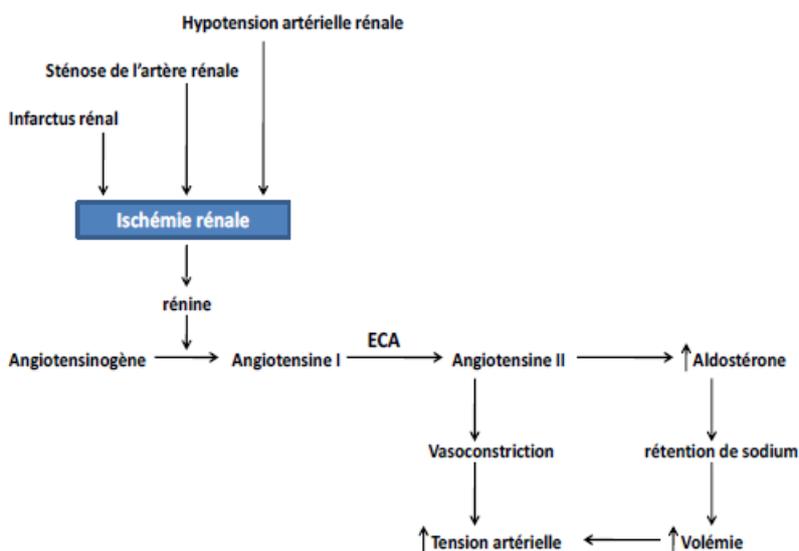
Lors d'une insuffisance rénale, la capacité d'épuration rénale est diminuée, ce qui engendre la rétention des substances normalement éliminées par le rein. On a pour conséquence des effets néfastes sur l'organisme pouvant être graves.

c) Fonction hormonale

Plusieurs hormones sont synthétisées par le rein. (23)

(1) Régulation de la pression artérielle

La rénine a un rôle essentiel dans la régulation de la tension artérielle. Elle est sécrétée par l'appareil juxta-glomérulaire rénal en réponse à une ischémie rénale (hypovolémie, sténose de l'artère rénale...) (cf. Figure 11).



ECA: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

Figure 11: Rôle du rein dans la régulation de la tension artérielle (24)

D'autres substances vaso-actives à effet hormonal classique (effet à distance) ou à effet paracrine (effet local) sont sécrétées par le rein, comme les prostaglandines et la kallicréine.

Le rein est aussi la cible de plusieurs hormones : aldostérone, hormone antidiurétique, parathormone...

(2) Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) est essentiellement synthétisée par le rein. Cette hormone est un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges de la moelle osseuse. Elle favorise donc la production des globules rouges en réponse à une hypoxie (anémie, hypoxémie, réduction du débit sanguin rénal). Ainsi, la baisse du taux en dioxygène du tissu rénal stimule la production de l'érythropoïétine.

Une insuffisance rénale s'accompagne souvent d'une anémie par déficit de synthèse d'EPO (cf. Figure 12).

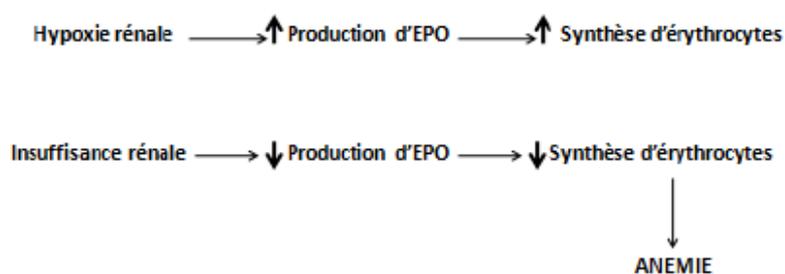


Figure 12: Anémie par déficit en EPO (25)

(3) Régulation de la production de la vitamine D active

Le rein transforme la 25-hydroxyvitamine D3 (calcifédiol), forme inactive de la vitamine, en 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol), sa forme active (cf. Figure 13). Chez un patient insuffisant rénal cette fonction est altérée, expliquant, au moins en partie, les anomalies du métabolisme phosphocalcique et les lésions osseuses rencontrées dans cette pathologie. Il est nécessaire d'augmenter les apports en vitamine D par des préparations pharmaceutiques (cholécalférol), y compris parfois sous forme hydroxylée en position 1 α (calcitriol ou alfacalcidol = 1 α (OH) D3).

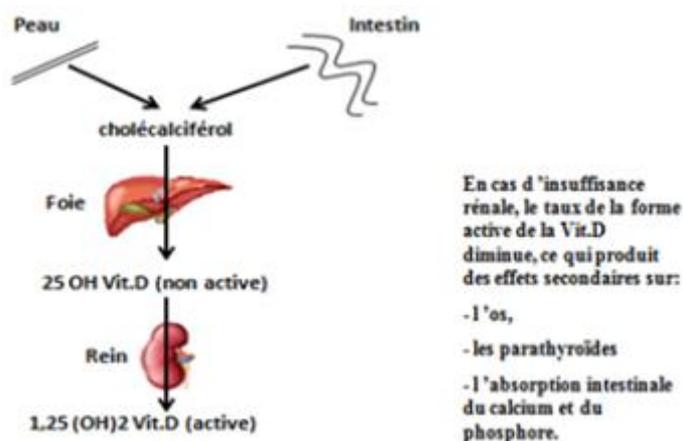


Figure 13: Rôle du rein dans le métabolisme de la vitamine D sous forme active (26)

(4) Gluconéogenèse

La gluconéogenèse est la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques (certains acides aminés, lactate, glycérol, pyruvate). La majeure partie du glucose néoformé est synthétisée dans le foie et seulement 10% dans les reins. Les reins sont faiblement impliqués dans la gluconéogenèse, sauf dans le cas de jeûne prolongé où leur contribution devient plus importante. Les substrats endogènes les plus utilisés au cours de la gluconéogenèse rénale sont le pyruvate et le lactate (transformé en pyruvate par la lactate déshydrogénase). Le glycérol provenant des réserves adipeuses ainsi que les acides aminés sont eux aussi des substrats utilisés mais de façon moins importante.

2. Processus physiologiques de base

L'urine définitive se forme grâce à deux processus successifs : la filtration glomérulaire et les modifications tubulaires (la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire) (cf. Figure 14).

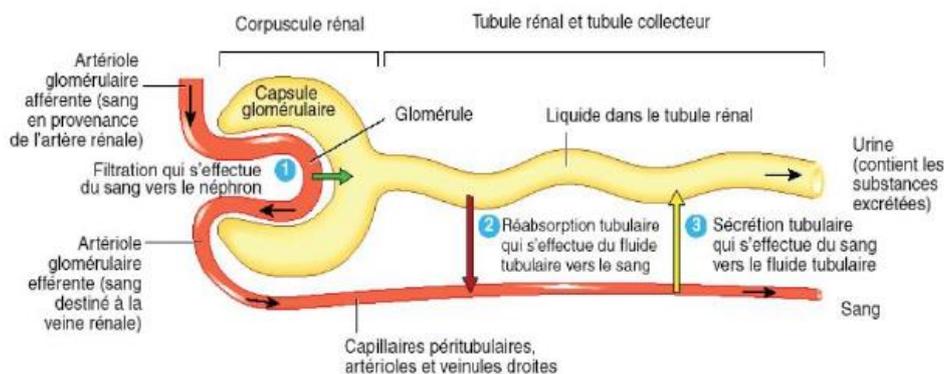


Figure 14: Les processus de la formation de l'urine (27)

Environ 180 litres de plasma sont filtrés par jour pour en moyenne 1,5 litres d'urine finale excrétés, ce qui signifie qu'environ 99% de l'ultrafiltrat est réabsorbé par les tubules.

a) La filtration glomérulaire

(1) Définition et caractéristiques

La filtration glomérulaire représente la première étape de la formation de l'urine. L'urine primitive est un ultrafiltrat plasmatique contenant tous les éléments du plasma en dehors des protéines de haut poids moléculaire. Ce processus est unidirectionnel, passif et non sélectif. Cette ultrafiltration se fait à travers la paroi des capillaires glomérulaires. (28,29)

Le mur capillaire glomérulaire est composé de trois structures (cf. Figures 9 et 15), de l'intérieur vers l'extérieur :

- les cellules endothéliales dont le cytoplasme est étiré à la périphérie ;
- la membrane basale glomérulaire (MBG) contenant du collagène et des glycoprotéines ;

- les cellules épithéliales ou podocytes, dont les pieds (appelés pédicelles) constituent un réseau enchevêtré sur le versant externe de la MBG, laissant entre eux des « fentes de filtration » couvertes par le diaphragme de fente.

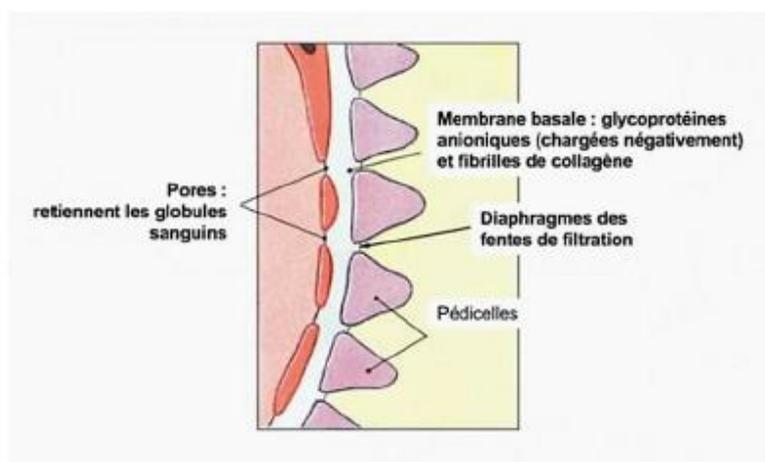


Figure 15: La membrane de filtration glomérulaire (30)

(2) Déterminants de la filtration glomérulaire

Le transfert à travers le filtre glomérulaire est régulé par trois mécanismes d'ordre physique : la pression nette (ou efficace) de filtration (PNF), la perméabilité de la membrane de filtration et la nature des molécules filtrées.

(a) La pression nette de filtration (PNF)

La pression nette de filtration (PNF) est égale à la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire (PCG) moins la somme de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (PBow) et la pression oncotique des protéines dans le capillaire (Ponc) (cf. Figure 16).

À noter que la pression oncotique dans la capsule de Bowman est égale à zéro par l'absence de protéines dans cette capsule.

Nous avons donc : $PNF = PCG - (PBow + Ponc) = 55 - (15 + 25) = 15 \text{ mmHg}$.

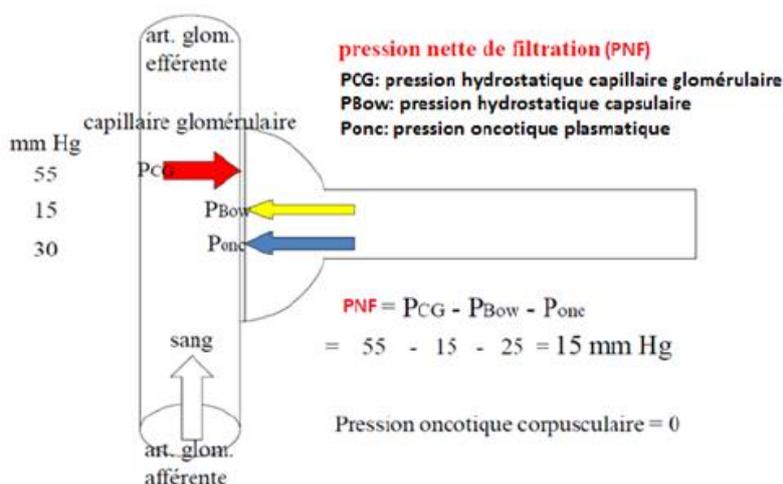


Figure 16: Les différentes pressions de la filtration glomérulaire (31)

Les forces qui s'exercent sur la paroi du capillaire glomérulaire ne sont pas stables le long de ce capillaire (cf. Tableau 1), mais leur résultat reste toujours une pression nette de filtration positive, de ce fait la filtration glomérulaire est unidirectionnelle. En effet, le liquide passe toujours de la lumière du capillaire vers la chambre urinaire, sans retour.

Force impliquée (mmHg)	Début du capillaire glomérulaire	Fin du capillaire glomérulaire
PCG	60	58
PBow	15	15
Ponc	21	33
PNF	24	10

Tableau 1: Les forces impliquées dans la filtration glomérulaire chez l'homme (32)

D'après la formule de la PNF, deux points importants :

- La pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire est un élément principal pour la genèse de la filtration glomérulaire, d'où l'effet de la pression artérielle systémique sur le débit de filtration glomérulaire. En fait, le débit de filtration commence à diminuer lorsque la pression artérielle moyenne chute en-dessous de 80 mmHg et s'arrête en-dessous de 60 mmHg.
- La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman peut s'élever suffisamment pour arrêter la filtration glomérulaire. Cela arrive en cas d'obstruction de l'écoulement des urines (c'est le cas dans l'insuffisance rénale obstructive).

(b) La perméabilité de la paroi du capillaire glomérulaire

La perméabilité de la paroi du capillaire glomérulaire est fonction du coefficient de perméabilité hydraulique de la paroi capillaire (kFG) multiplié par la surface de filtration. Le kFG est compris entre 8 et 12 ml/min/mmHg (calculé en fonction du débit et de la pression nette de filtration). Cette valeur élevée montre le haut degré de perméabilité de la paroi capillaire glomérulaire, 20 fois supérieur à celle des capillaires des autres viscères.

La perméabilité peut être altérée lors de diverses maladies rénales, qui entraînent des modifications structurales de la paroi de filtration, diminuent le kFG. De plus, la contraction des cellules mésangiales diminue également la surface de filtration, réduisant ainsi le débit de filtration glomérulaire.

(c) La nature des molécules filtrées

La nature des molécules filtrées se base essentiellement sur la taille de la molécule et sa charge électrique :

- La taille de la molécule : l'eau et les électrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- ...) passent librement à travers le filtre glomérulaire, cela signifie que la concentration de

ces molécules dans la chambre urinaire est identique à leur concentration plasmatique (la composition électrolytique de l'urine primitive est semblable à celle du plasma). Le passage reste libre tant que le poids moléculaire est inférieur à 12000 Dalton. Au-delà de ce chiffre, la perméabilité diminue au fur et à mesure de l'augmentation du poids moléculaire, et s'arrête lorsque ce poids atteint 60000-65000 Dalton (poids moléculaire de l'albumine).

- La charge électrique : les glycoprotéines, composants de la membrane glomérulaire basale, sont chargées négativement. Cette charge repousse les molécules chargées négativement et attire celles chargées positivement et facilite leur passage à travers la membrane basale. Ainsi, pour deux molécules du même poids moléculaire, celle à charge positive est mieux filtrée que l'autre à charge négative. La filtration sera intermédiaire pour une troisième molécule également de même poids moléculaire mais sans charge électrique (neutre).

Les quelques protéines filtrées sont essentiellement réabsorbées en aval dans le tube rénal, et leur concentration restante dans l'urine définitive est inférieure à 200 mg/L.

(3) Le débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le DFG représente la quantité de liquide passant dans l'espace de Bowman, à travers le filtre glomérulaire, par unité de temps.

Le débit sanguin rénal (DSR) est la quantité totale de sang délivré aux reins par unité de temps. Elle représente 20% du débit cardiaque (5L/min) soit environ 1L/min, dont 600 ml/min de plasma.

On a 20% de ce plasma qui est filtré (« fraction filtrée »), soit $600 \text{ ml/min} \times 20\% = 120 \text{ ml/min}$. Ce dernier chiffre représente le débit de filtration glomérulaire.

Le DSR est très élevé si on le compare au débit sanguin cérébral qui est de 750 ml/min ou cardiaque qui est de 250 ml/min au repos (on rappelle que le poids des reins est de 0.5% du poids corporel). Le grand principe du réglage d'une circulation locale est qu'elle est adaptée aux besoins métaboliques du tissu qu'elle irrigue ; le rein est l'exception à ce principe, son débit sanguin est destiné à assurer la filtration glomérulaire. Les besoins métaboliques du rein dépassent à peine 10% du DSR.

Le DFG mesure la fonction rénale, sa diminution définit une insuffisance rénale. Le degré de l'insuffisance rénale est fonction de la valeur du DFG qu'on peut calculer (abordée dans le chapitre II).

Le DFG normal est à 120 ml/min, ce qui équivaut à 180 L/24h. Autrement dit, 180 litres de liquide plasmatique passent chaque jour dans la chambre urinaire à partir du capillaire glomérulaire. Ce chiffre représente ainsi 60 fois le volume total du plasma chez l'adulte moyen. (33,34)

(a) Régulation du DSR et du DFG

Dans les conditions physiologiques normales, le DSR et le DFG sont constants grâce à une régulation qui se fait à deux niveaux :

- Intrinsèque : autorégulation rénale ;
- Extrinsèque : régulations nerveuse et hormonale.

(i) *Le mécanisme d'autorégulation du DSR et du DFG*

En théorie, le DSR et le DFG augmentent de manière linéaire avec la pression artérielle. Le débit sanguin dans un vaisseau est soumis à l'équation $DS = P/R$ (où DS est le débit sanguin, P la pression et R la résistance). Ainsi, si P augmente de 50%, il en sera de même pour le DS. Cela ne s'applique pas au rein grâce à l'autorégulation de la microcirculation rénale (en cas de changement de P, l'autorégulation ajuste la R pour garder stable le DS).

L'autorégulation a pour but le maintien du DFG, rendre stable la fonction rénale malgré les éventuelles variations hémodynamiques systémiques.

Le DSR et le DFG restent constants dans la mesure où la pression artérielle (PA) moyenne est comprise entre 80 et 200 mmHg (cf. Figure 17).

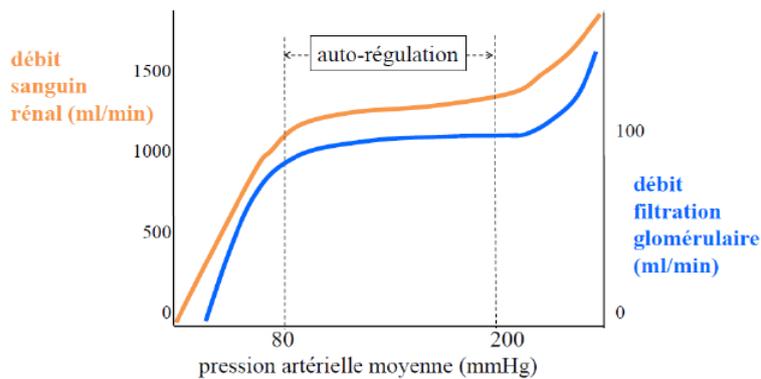


Figure 17: Le DSR et le DFG en fonction de la pression artérielle moyenne (31)

L'autorégulation s'explique par une modification des résistances rénales générée par des phénomènes de vasoconstriction ou vasodilatation des artérioles afférente et/ou efférente (cf. Figure 18). En effet, l'autorégulation de la microcirculation rénale se fait par le biais de deux mécanismes liés à la vasomotricité des artérioles glomérulaires afférente et efférente : un mécanisme myogénique et le feedback glomérulo-tubulaire.

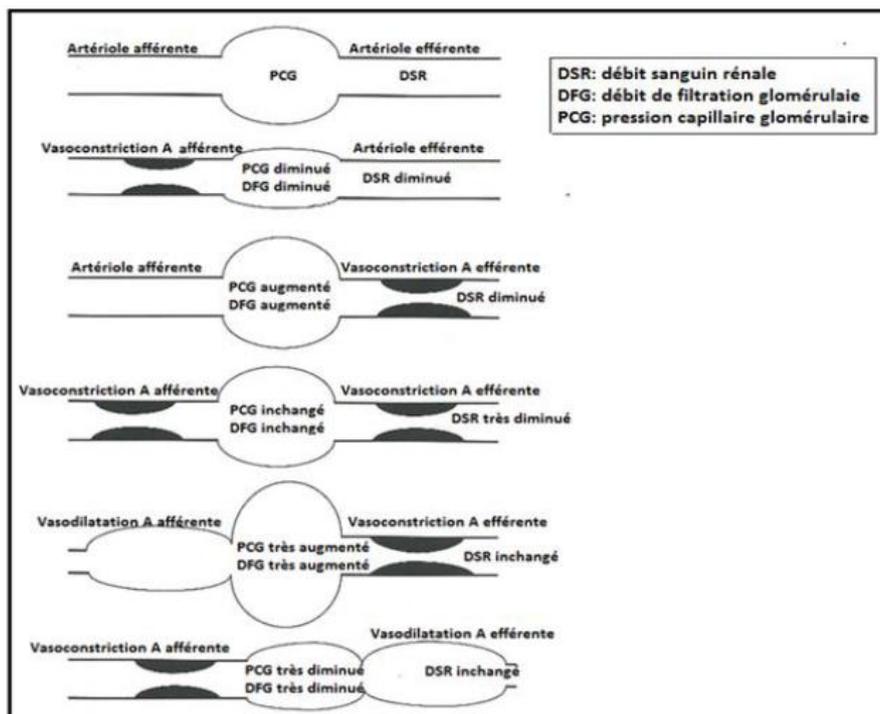


Figure 18: Effets des modifications artériolaires afférente et efférente sur le DFG et DSR (35)

Le mécanisme myogénique n'est pas spécifique au rein. La fibre musculaire lisse vasculaire se contracte en cas d'élévation de la tension exercée sur le vaisseau. C'est une propriété intrinsèque indépendante des facteurs hormonaux ou nerveux. Une vasoconstriction de l'artériole afférente se produit en réponse à l'étirement de sa paroi vasculaire (vasoconstriction calcium-dépendante) suite à une augmentation de la PA. Cette vasoconstriction protège le DSR et le DFG vis-à-vis de l'élévation de la PA systémique. Ce mécanisme est inhibé par la papavérine qui supprime la contraction du muscle lisse, ou par les inhibiteurs calciques sur un rein perfusé isolé. A l'inverse lors d'une diminution de la pression artérielle, un relâchement de la paroi est observé avec une relaxation du muscle lisse vasculaire, d'où une vasodilatation avec une augmentation du DSR et du DFG.

Le *feedback* ou rétrocontrôle glomérulotubulaire assure 50% de la régulation du DFG. C'est une modulation du DFG induite par les variations du contenu en Na⁺ et en Cl⁻ du liquide tubulaire. Les variations de ces ions sont détectées au niveau de la macula densa, où les cellules ont une polarité inversée. L'augmentation du DFG entraîne une augmentation des concentrations en Na⁺ et en Cl⁻ au niveau de la Macula densa. La détection de ces ions, essentiellement le Cl⁻, entraîne la sécrétion de l'adénosine par un type cellulaire non encore déterminé (cellules de la macula densa ou de l'anse de Henlé). L'adénosine possède des propriétés vasoconstrictrices sur l'artériole afférente et vasodilatatrices sur l'artériole efférente, entraînant de ce fait une baisse (correction) du DFG (cf. Figure 18).

(ii) Régulation extrinsèque du DFG

Le système nerveux et le système hormonal interviennent essentiellement pour réguler la pression artérielle systémique. Ils ont également un impact sur le débit de filtration glomérulaire.

La régulation nerveuse se fait par l'intermédiaire du système nerveux sympathique. Elle surpasse l'autorégulation en cas de stress extrême (hémorragie, déshydratation sévère, situation d'urgence).

Les artéριοles afférentes et efférentes sont riches en terminaisons nerveuses du système sympathique qui libèrent la noradrénaline. Cette cathécholamine agit sur les récepteurs α -adrénergiques et entraîne une vasoconstriction de ces deux artéριοles. La baisse du DSR qui en résulte est proportionnelle à la somme des deux résistances.

L'adrénaline circulante a également le même effet sur les mêmes récepteurs. Comme les récepteurs β -adrénergiques sont ici peu nombreux, l'effet de l'adrénaline favorise donc la vasoconstriction rénale.

Les effets terminaux de la stimulation du système sympathique sont les suivants :

- une diminution importante du flux sanguin rénal ;
- une diminution modérée du débit de filtration glomérulaire ;
- une augmentation de la fraction filtrée (car l'effet de vasoconstriction sur l'artériole efférente est plus forte que celle sur l'afférente).

Ces effets permettent de diminuer la filtration glomérulaire de manière à maintenir un volume sanguin systémique correcte pour la perfusion des autres organes vitaux (cœur, cerveau...).

Finalement, du fait de la présence des récepteurs β_1 au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, le système sympathique stimule tout autant la sécrétion de rénine, d'où un effet vasoconstricteur indirect. Cet effet représente environ 50% de l'effet vasoconstricteur total lié à la stimulation du système sympathique.

La régulation hormonale fait intervenir le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). La rénine est une enzyme sécrétée par les cellules juxta-glomérulaires et sa libération peut être provoquée par 3 différents mécanismes :

- la stimulation des récepteurs β_1 -adrénergiques des cellules juxta-glomérulaires, par le système nerveux sympathique quand la pression artérielle diminue ;
- la stimulation des barorécepteurs de l'artériole afférente, par diminution de son étirement quand la pression artérielle diminue, et inversement ;
- la stimulation des osmorécepteurs de la Macula densa par la baisse de la concentration en NaCl due à la diminution du DFG lors d'une hypotension, et inversement.

La rénine sécrétée permet de transformer l'angiotensinogène, une protéine inactive synthétisée par le foie, en angiotensine I. Cette dernière est un décapeptide toujours inactif qui sera clivé par une décarboxylase sécrétée au niveau pulmonaire, l'enzyme de conversion (EC). On obtient donc l'angiotensine II, un peptide actif qui possède plusieurs rôles dans le maintien de la pression artérielle (cf. Figure 19).

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui possède une forte affinité aux récepteurs AT1 de la membrane plasmique des cellules musculaires lisses. Au niveau rénal, elle induit essentiellement la vasoconstriction des artérioles glomérulaires efférentes et engendre l'augmentation de la pression nette de filtration glomérulaire (par augmentation de la PCG).

Les effets de l'angiotensine II sur le débit de la filtration glomérulaires sont les suivants :

- augmentation de la PCG (car la vasoconstriction est plus forte sur l'artériole efférente) ;
- augmentation de la P_{onc} (car diminution du flux sanguin rénal due à la vasoconstriction de l'artériole afférente tout de même existante) ;
- diminution du kFG par contraction des cellules mésangiales et par conséquence diminution de la surface de filtration.

L'augmentation de la PCG tend à augmenter le DFG, alors que les deux autres effets font diminuer le DFG. Le résultat final est un DFG inchangé, voir même une baisse modérée, alors que la fraction filtrée augmente.

L'angiotensine II entraîne une augmentation de la sécrétion de l'aldostérone par les glandes surrénales. Cette hormone augmente la réabsorption rénale de Na⁺ (et la sécrétion de K⁺), augmentant ainsi le volume plasmatique et donc la PA systémique.

L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) par l'hypothalamus. L'ADH augmente la réabsorption de l'eau par le canal collecteur et stimule le centre de la soif.

Afin de produire localement l'angiotensine II, la rénine est libérée dans l'interstitium rénal. Ainsi, les vaisseaux rénaux sont soumis à la double influence de l'angiotensine II, locale et systémique.

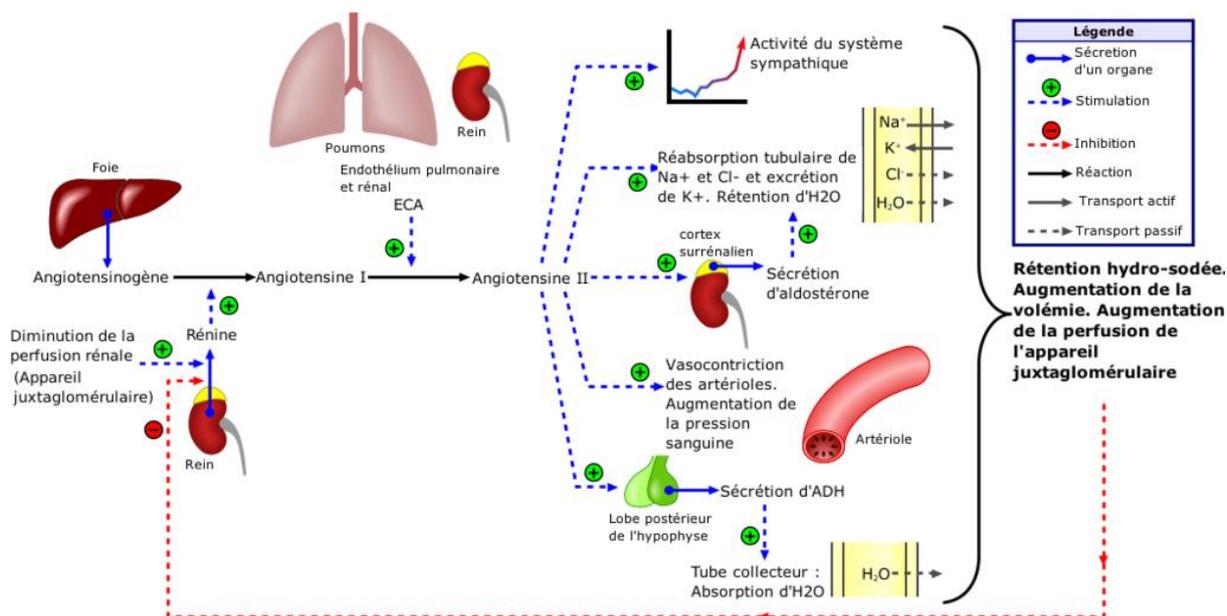


Figure 19: SRAA et rôle de l'angiotensine II (36)

Il existe d'autres substances vasoactives pouvant modifier le DSR et le DFG (cf. Tableau 2) :

Agents	Nature (NT ou H)	Effet sur le DFG	Effet sur le DSR	Effet sur la fraction filtrée
Adrénaline	H	↓	↓↓	↑
Noradrénaline	NT			
Angiotensine II	H	↓	↓↓	↑
ADH (fortes doses)	H	↓	↓↓	↑ (?)
Adénosine	H (pc)	↓↓	↑	↓↓
Thromboxane A ₂	H (pc)	?	↓	?
Leucotriènes	H (pc)	?	↓	?
Endothéline	H (pc)	?	↓	?
PGE ₂ /PGI ₂	H (pc)	↑	↑↑	↓
FNA	H	↑↑	↑	↑
EDRF	H (pc)	?	↑	?
Dopamine	NT	?	↑	?
Bradykinine	H (pc)	?	↑	?

ADH: hormone antidiurétique, DFG: débit de filtration glomérulaire, DSR: débit sanguin rénal, FNA: facteur natriurétique atrial, H: hormone, NT: neurotransmetteur, pc: effet paracrine, ? : effet inconnu ou douteux,

Tableau 2: Effets des hormones et des neurotransmetteurs sur le DFG et le DSR (31)

- Les prostaglandines E2, D2, I2 sont synthétisées dans le cortex et la médullaire à partir de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase. Elles entraînent une diminution des résistances des artérioles afférentes et efférentes par vasodilatation de ces dernières. Il en résulte une augmentation du DFG et DSR.
- L'adénosine, l'endothéline et le thromboxane A2 entraînent une vasoconstriction et procèdent à une diminution du DSR et DFG.

- Le facteur natriurétique atrial (FNA) entraîne une vasodilatation artériolaire afférente et une vasoconstriction artériole efférente. Ce facteur produit une augmentation du DFG et du DSR de façon moindre
- L'endothéline diminue le DSR et le DFG. Elle est produite par les cellules endothéliales.
- L'EDRF (*endothelium derived relaxing factor*) facteur relaxant synthétisé par les cellules endothéliales, il augmente le DSR et le DFG.

(37–41)

b) Les mécanismes de réabsorption et sécrétion tubulaires

La composition de l'ultrafiltrat initial est modifiée par la fonction tubulaire afin que chaque substance soit excrétée dans les urines en quantité adaptée aux besoins de l'organisme.

La formation de l'urine est le résultat d'une succession d'échanges entre le tubule et le capillaire péri-tubulaire. Ces échanges sont accomplis par des mécanismes sélectifs de réabsorption et de sécrétion tubulaire.

Le tableau 3 montre les quantités de certaines substances chimiques existantes dans le plasma, dans l'urine primitive, celles qui sont réabsorbées dans les tubules, et celles restantes dans l'urine définitive.

Substance	Quantité filtrée/j	Quantité réabsorbée/j	Quantité restante dans l'urine définitive/j
Eau	180 L	179 L	1 L
Sodium	180 X 140 = 25200 mmol	52100 mmol (=99.5%) (apport de 100 mmol/j)	100 mmol
Potassium	180 X 4 = 720 mmol	650 mmol (apport de 70 mmol/j)	70 mmol
Bicarbonates	3600 mmol	3600 mmol	0
Glucose	180 g	180 g	0
Urée	1000 mmol	600 mmol	400 mmol
Créatinine	13000 µmol	0	13000 µmol

Tableau 3: Les quantités d'eau et de différents solutés filtrés, réabsorbés et excrétés (33)

Chez un individu non malade, 180 litres d'eau sont filtrés par jour pour un volume urinaire final de 1 litre (en moyenne), on a environ 99.4% de l'eau filtrée qui est réabsorbée par les tubules. Par exemple avec d'autre substance : la créatinine filtrée est réabsorbée à 0%, la totalité est excrétée dans l'urine définitive. Le glucose filtré est réabsorbé à 100% donc absent dans l'urine finale.

La sécrétion tubulaire permet l'élimination de déchets métaboliques (créatinine, acide urique...) et de substances exogènes (médicaments, toxiques...). Elle a aussi un rôle important dans la régulation de l'homéostasie (H⁺, K⁺...).

(1) Les mécanismes de transport tubulaire

La réabsorption et la sécrétion tubulaire requièrent plusieurs mécanismes de transport des molécules entre la lumière du tubule et les capillaires péri-tubulaires :

- Le transport passif : ne nécessite pas d'énergie et se fait toujours dans le sens du gradient chimique ou électrochimique de la substance transportée. On distingue :
 - La diffusion simple qui permet le mouvement d'une substance selon son gradient électrochimique à travers la membrane cellulaire et par l'intermédiaire de canaux remplis d'eau, qui sont plus ou moins spécifiques d'un ion (K^+ , Na^+ , Cl^-).
 - La diffusion facilitée correspond au passage spontané de molécules selon son gradient électrochimique à travers une membrane cellulaire et qui est facilitée par une protéine membranaire spécifique appelée « transporteur ». Il y a interaction entre la molécule transportée et le transporteur membranaire. Ce processus introduit trois notions : spécificité, saturation et compétition.
 - L'ultrafiltration se fait par le mouvement osmotique de l'eau qui entraîne avec lui des solutés dissous qui franchissent les pores de la membrane très perméables à l'eau.
- Le transport actif : c'est le passage d'une substance à travers une membrane biologique contre un gradient chimique ou électrochimique et qui nécessite de l'énergie issue de l'hydrolyse d'ATP. Il y a interaction entre la molécule transportée et le transporteur membranaire. On retrouve donc les notions de spécificité, de compétition et de saturation. On distingue :
 - Le transport actif primaire (direct). le terme « primaire » vient du fait que l'énergie est d'origine métabolique. L'ATPase fait partie intégrante du transporteur, ces transporteurs sont appelés ATPase. Nous pouvons par exemples les transporteurs actifs primaires suivant : Na^+/K^+ -ATPase, H^+ -ATPase, H^+/K^+ -ATPase et Ca^{++} -ATPase. Ces transporteurs sont également appelés des pompes.
 - Le transport actif secondaire (indirect) où deux molécules (parfois plus) vont interagir simultanément avec le même transporteur. L'une de ces deux molécules se déplace selon son gradient électrochimique (diffusion facilitée), tandis que l'autre va se déplacer contre son gradient mais sans nécessité d'ATP, car l'énergie nécessaire pour le mouvement contre le gradient est fournie par le mouvement de l'autre substance dans le sens de son gradient. On a par exemple les transporteurs actifs secondaires : Na^+ /glucose, Na^+ / Pi , $Na^+/K^+/2Cl^-$, Na^+/H^+ .

L'endocytose est un mécanisme de transport actif. C'est le mécanisme de réabsorption des macromolécules et nécessite de l'énergie fournie par l'ATP.

(2) Le transport dans le tubule contourné proximal (TCP)

Le TCP est localisé à la sortie du corpuscule de Malpighi et présent uniquement au niveau cortical. Il est le siège de 60 à 70% de la réabsorption tubulaire. Le TCP est le segment du néphron le plus actif et permet de résorber 90% des bicarbonates, 65%

de l'eau et du sodium, 60% du chlore et du calcium, 55% du potassium, ainsi que la totalité du glucose, des acides aminés et des vitamines. Il y a réabsorption de l'acide urique et de 50% de l'urée mais seront sécrétés ultérieurement dans les urines. A la fin du TCP, il persiste 40 ml sur les 120 ml de liquide filtré par minute.

Pour qu'une substance soit résorbée de la lumière du tubule vers le capillaire tubulaire, elle doit traverser trois structures :

- La cellule épithéliale tubulaire : elle se compose d'une membrane cellulaire donnant sur la lumière tubulaire, appelée la membrane apicale, pour entrer de la lumière tubulaire à l'intérieur de la cellule, et la membrane donnant sur l'interstitium, appelée la membrane basolatérale, pour quitter la cellule vers l'interstitium ;
- Le liquide interstitiel ou interstitium ;
- L'endothélium du capillaire péri-tubulaire.

Il y a aucune résistance au passage des solutés dans ces deux dernières structures.

Les échanges des membranes cytoplasmiques de la cellule épithéliale tubulaire ont pour source les différents mécanismes de transport permettant la réabsorption au niveau du TCP (cf. Figure 20).

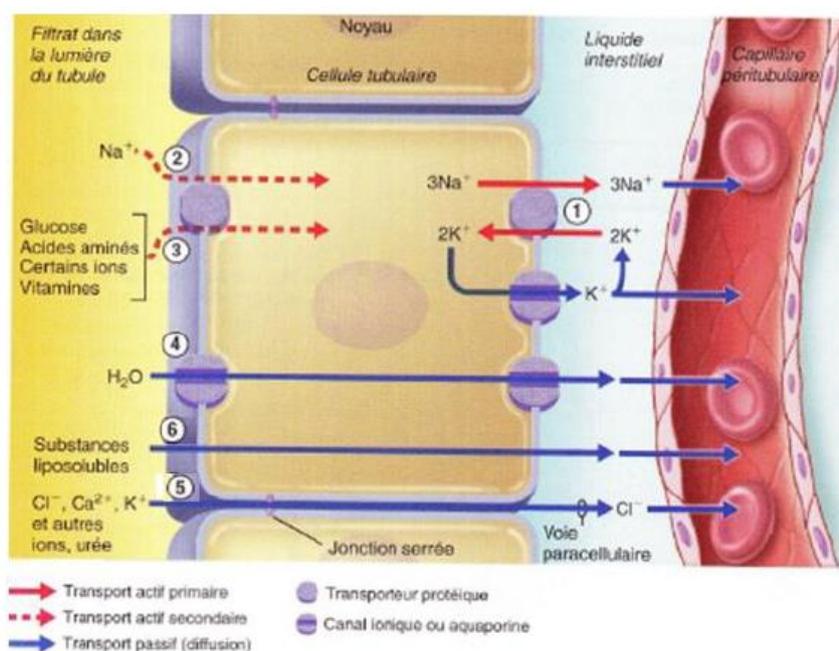


Figure 20: les différents mécanismes de transport de la réabsorption dans le TCP (42)

Au niveau de la membrane basolatérale, la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (transport actif) permet le passage du sodium cellulaire vers l'interstitium et du potassium de l'interstitium vers la cellule tubulaire en hydrolysant l'ATP. La sortie de sodium crée un gradient électrochimique favorable à l'entrée de Na^+ de la lumière tubulaire vers l'intérieur de la cellule (intérieur cellulaire chargé négativement, pauvre en Na^+).

Au niveau apical, les co-transporteurs Na^+ /substance permettent le passage de sodium avec une autre substance (glucose, acides aminés, phosphore inorganique, ions...) de la lumière tubulaire vers la cellule. C'est une diffusion facilitée.

Concernant le glucose, il est entièrement réabsorbé au niveau du TCP de manière active, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas environ 10 mmol/L (saturation

du transporteur). La réabsorption de sodium dans le TCP se fait majoritairement contre un hydrogène par le « contre-transporteur » ou « échangeur » Na^+/H^+ , il y a entrée d'une molécule de sodium dans la cellule contre la sortie d'une molécule d'hydrogène de la cellule vers la lumière tubulaire.

La réabsorption du sodium crée un gradient osmotique transépithélial qui permet la réabsorption de l'eau par osmose à travers les aquaporines. Cette réabsorption d'eau permet une ré-augmentation de la concentration des solutés (chlore, potassium, urée...) restant dans le tubule, ce qui favorise ensuite leur réabsorption par la voie paracellulaire, par simple diffusion selon un gradient de concentration.

Les substances liposolubles sont réabsorbées par diffusion via la voie transcellulaire.

Les échanges entre l'interstitium et le capillaire péri-tubulaire se font par diffusion simple à travers l'endothélium du capillaire.

Le TCP contribue au maintien de l'équilibre acido-basique par la sécrétion des protons et la réabsorption de sodium et de bicarbonates (cf. Figure 21).

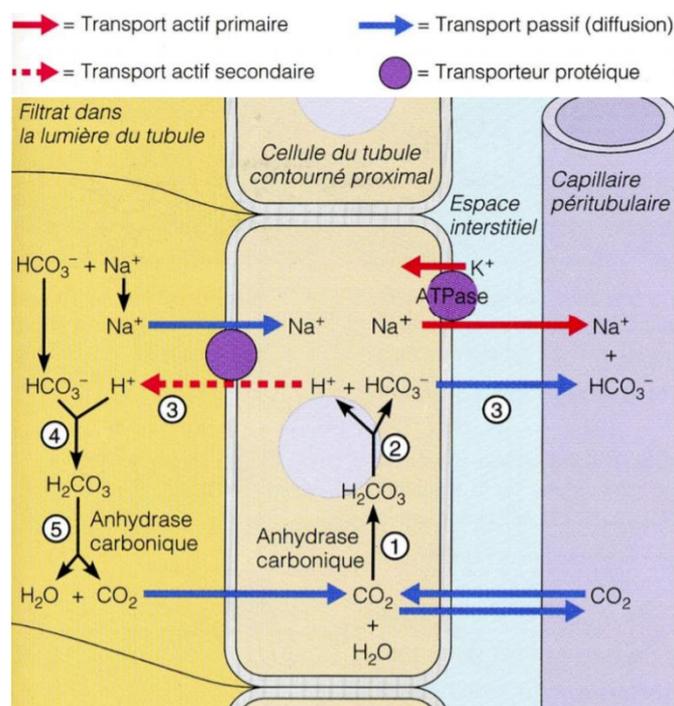


Figure 21: La réabsorption de bicarbonates et la sécrétion de protons au niveau du TCP (42)

Le bicarbonate filtré se présente dans le TCP sous la forme de bicarbonate de sodium $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$.

La sortie de Na^+ de la cellule favorise le fonctionnement de l'antiport Na^+/H^+ apical. L'ion H^+ ainsi sécrété dans la lumière du tubule s'associe avec HCO_3^- filtré. L'hydrogénocarbonate (H_2CO_3) formé est dissocié en CO_2 et H_2O , cette réaction est catalysée par l'anhydrase carbonique apicale. Le CO_2 diffuse à l'intérieur de la cellule de manière libre et entraîne la production intracellulaire H^+ et de HCO_3^- par une autre anhydrase carbonique (réaction inverse). Le bicarbonate quitte la cellule du côté basolatéral vers le sang (via un co-transporteur avec Na^+), alors que le proton retourne dans la lumière tubulaire. La réabsorption du bicarbonate est un phénomène

saturable : il est régulé entre autres par la pression artérielle en CO_2 (PCO_2) et l'hydratation extracellulaire :

- Une augmentation de PCO_2 (compensation métabolique d'une acidose respiratoire), stimule la réabsorption de bicarbonates et tente à corriger l'acidose (c'est la réponse rénale à l'acidose respiratoire).
- Une déshydratation extracellulaire (alcalose de contraction) stimule la réabsorption de bicarbonates.

(3) Le transport dans l'anse de Henlé

L'anse de Henlé forme une boucle en épingle en cheveux plongeant dans la médullaire et remontant dans le cortex. Sa branche descendante est fine alors que sa branche ascendante est large. Les branches ont leurs propres particularités :

- La branche descendante est perméable à l'eau mais complètement imperméable aux solutés (Na^+ , Cl^- , K^+).
- La branche ascendante est à l'inverse imperméable à l'eau et perméable aux solutés grâce au co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ de la membrane apicale (inhibé par les diurétiques de l'anse : Furosémide et Bumétanide), aux pompes Na^+/K^+ -ATPases et aux canaux de Cl^- de la membrane basolatérale (cf. Figure 22). Les ions chargés positivement (Ca^{++} , Mg^{++} , K^+ ...) sont réabsorbés par voie paracellulaire.

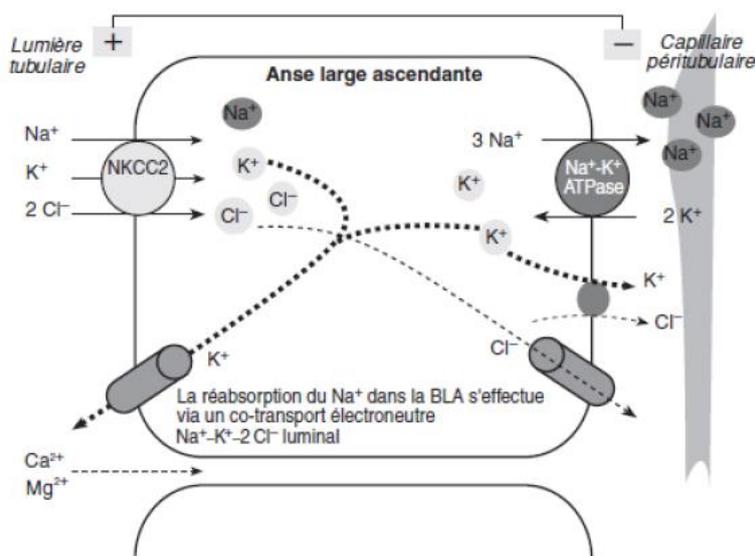


Figure 22: Réabsorption du sodium dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé (30)

Dans les anses de Henlé, l'urine se concentre progressivement dans les segments descendants car il y a sortie de l'eau vers l'interstitium. L'urine se redilue dans les segments ascendants par la réabsorption active de chlorure de sodium (NaCl) dépourvu d'eau. Le NaCl réabsorbé s'accumule dans l'interstitium médullaire et, avec l'urée, augmente son osmolalité. On a ainsi une augmentation progressive de l'osmolalité médullaire du cortex à la papille : c'est le gradient osmolaire cortico-médullaire. Ce gradient osmotique est maximal en cas de déshydratation, où l'osmolalité atteint 1200 mosm à la papille alors qu'elle reste d'environ 300 mosm au cortex. Il est établi et amplifié par le système de multiplication à contre-courant des anses de Henlé.

De plus, les vasa recta permettent le maintien de ce gradient osmotique grâce à leur perméabilité à l'eau et au NaCl. Elles jouent le rôle d'échangeurs à contre-courant afin d'empêcher l'élimination rapide des ions de l'espace interstitiel (cf. Figure 23).

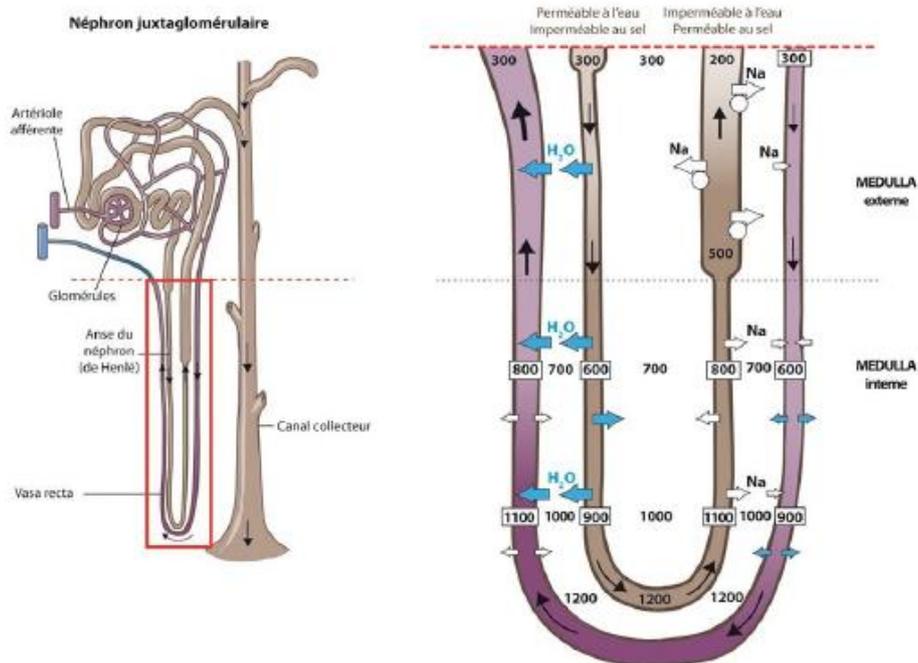


Figure 23: Echange à contre-courant des vasa recta (42)

L'hyperosmolalité médullaire est essentielle à la réabsorption d'eau dépendante de l'hormone antidiurétique (ADH) au niveau du tube collecteur. Elle est à l'origine de la variation de la concentration de l'urine en fonction de la quantité d'eau réabsorbée, selon les besoins de l'organisme.

(4) Le transport dans le tube contourné distal (TCD)

Le TCD possède des propriétés identiques à la branche large ascendante de l'anse de Henlé (réabsorption de NaCl non accompagné d'eau). Ils forment le segment de dilution du tube rénal. L'osmolalité du liquide tubulaire continue à diminuer pour atteindre 60 mosm/L.

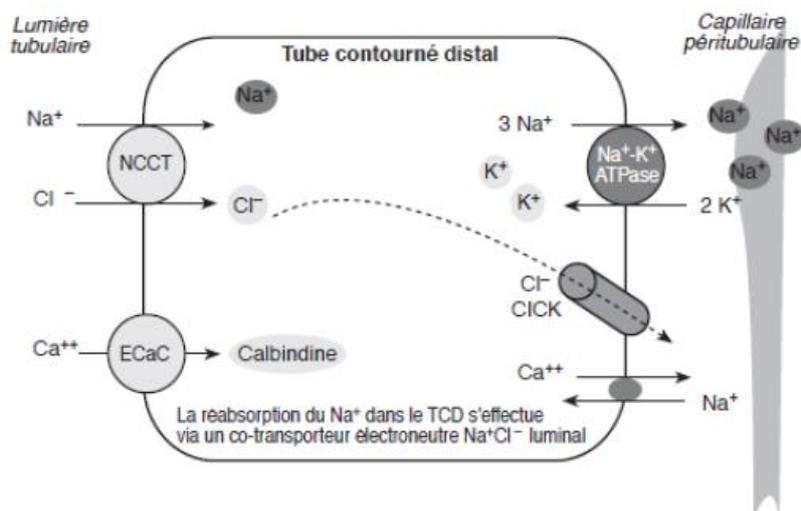


Figure 24: Réabsorption du sodium dans le TCD (42)

Cette réabsorption du sodium se fait grâce au co-transporteur Na^+/Cl^- de la membrane apicale (inhibé par les diurétiques Thiazidiques), et aux pompes Na^+/K^+ -ATPases de la membrane basolatérale (cf. Figure 24).

Une partie du calcium filtré est réabsorbée dans le TCD par interaction avec la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH).

(5) Le transport dans le tube collecteur

Sur la membrane apicale des cellules principales du tube collecteur, il existe deux types de canaux :

- Le canal épithélial de sodium (ENaC) qui permet de faire entrer du sodium dans la cellule à partir du fluide tubulaire pour être ensuite propulsé vers l'interstitium par la pompe à sodium basolatérale ;
- Le canal potassique médullaire externe rénal (ROMK), permet la sécrétion de potassium de la cellule vers la lumière tubulaire.

Ces trois structures (ENaC, ROMK et pompe à sodium) sont activées par l'Aldostérone, dont la synthèse est stimulée par l'angiotensine II et par l'hyperkaliémie (cf. Figure 25).

A l'état de base, le tube collecteur n'est pas perméable à l'eau, mais il le devient sous l'effet de l'ADH. Les récepteurs V2 sur la membrane basolatérale, activés par l'ADH, vont enclencher un signal à la cellule pour recruter des canaux d'eau (aquaporines 2). Les aquaporines sont déjà stockées dans le cytoplasme, sur la membrane apicale, permettant ainsi la réabsorption d'eau (cf. Figure 25). La quantité d'eau réabsorbée est proportionnelle à la quantité d'ADH sécrétée.

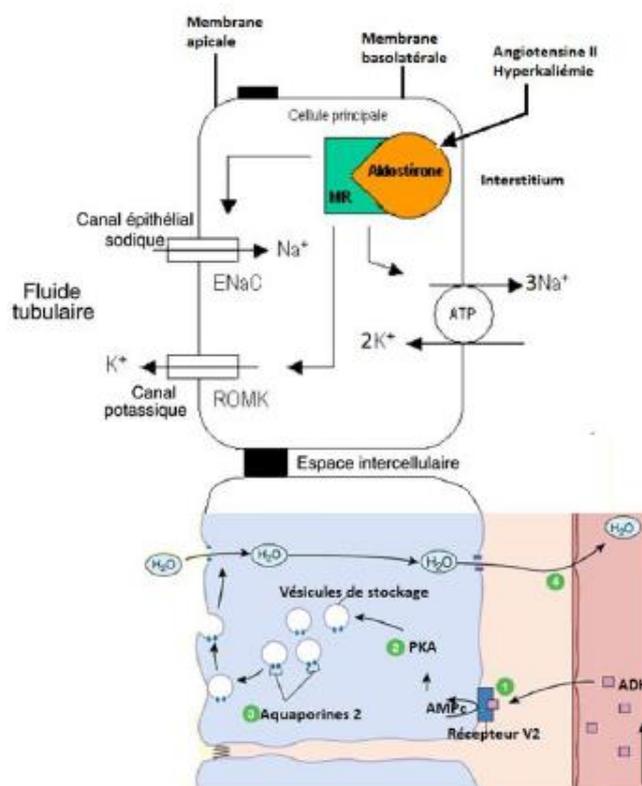


Figure 25: Réabsorption de Na et sécrétion de K sous l'effet de l'aldostérone et réabsorption de l'eau sous l'effet de l'ADH (41)

L'ADH est sécrétée suite à la stimulation des osmorécepteurs de l'hypothalamus par une hyperosmolalité plasmatique (due à un déficit en eau). L'eau réabsorbée dans le tube collecteur sous l'effet de l'ADH permet de corriger l'hyperosmolalité plasmatique, et l'urine ainsi émise sera concentrée et de faible volume. Il existe un rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'ADH quand l'osmolalité plasmatique baisse en cas de dilution du plasma. Suite à ce rétrocontrôle, les urines définitives seront diluées et abondantes.

L'angiotensine II permet aussi d'activer la sécrétion d'ADH et stimule le centre de la soif pour contrer les états de déshydratation.

De plus, la sécrétion d'ADH augmente la perméabilité de l'urée dans le tube collecteur. A ce stade, l'eau est réabsorbée en grande partie donc l'urée est très concentrée et diffuse vers l'interstitium médullaire, selon son gradient de concentration. Puis l'urée passe dans la branche ascendante de l'anse. Ce phénomène permet de conserver l'osmolalité élevée de la médullaire et de recycler l'urée.

Les cellules intercalaires, un autre type de cellules dans le TCD, elles adaptent la réabsorption de bicarbonates et la sécrétion de protons, et ont pour but de réguler l'équilibre acido-basique. Les protons sont majoritairement éliminés sous forme d'ammonium (NH₄). En cas d'acidose, la sécrétion des protons et la réabsorption des bicarbonates sont augmentées, ce qui entraîne un retour du pH sanguin à sa valeur normale et des urines plus acides. En effet, le pH urinaire peut varier de 4,6 à 8.

Les deux types de cellules (principales et intercalaires) présentes au niveau du tube collecteur sont à l'origine de la réabsorption appelée « facultative » car elle est soumise à une influence hormonale et permet l'ajustement de la composition de l'urine définitive en fonction des besoins de l'organisme.

Dans la TCP, l'anse de Henlé et le TCD, la réabsorption est obligatoire et correspond à 80% d'eau filtré et 90% de sodium et potassium filtré.

Le tableau 4 résume la réabsorption dans chaque segment du tube rénal, et son mécanisme.

Segment du tubule	Perméabilité à l'eau	Substances réabsorbées	Taux de réabsorption	Mécanisme
TCP	Oui	Na ⁺	65 %	Transport actif
		K ⁺	65 %	Diffusion passive
		Eau	65 %	Osmose, réabsorption obligatoire
		Glucose, a. aminés, vitamines	100 %	Transport actif
		Bicarbonates	90 %	Transport actif
		Cl ⁻	50 %	Diffusion passive
Anse de Henlé				
Branche descendante	Oui	Eau	15 %	Osmose
Branche ascendante	Non	Na ⁺ , K ⁺ , 2Cl ⁻	25 %	Transport actif
TCD premier segment		Na ⁺ , Cl ⁻		
TCD et tubule collecteur				
Variable	Variable	Na ⁺ , K ⁺	Variable	Transport actif, nécessite l'aldostérone
		H ⁺ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻	Variable	Transport actif
		Eau	Variable	Osmose, nécessite l'ADH

Tableau 4:Récapitulatif des phénomènes de réabsorption dans le tube rénal (42)

II. Les pathologies rénales : de la maladie rénale chronique à la transplantation rénale

A. La maladie rénale chronique

1. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se manifeste par une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est le résultat d'une destruction irréversible des néphrons. Cette destruction va altérer les fonctions rénales :

- D'excrétion (éliminations des déchets et maintien de l'homéostasie) ;
- De sécrétion endocrine ;
- De métabolisation.

La progression rapide de la maladie rénale s'explique par la nature de la néphropathie initiale et par le nombre de néphrons restant, sachant qu'un rein est composé d'un million de néphrons.

Le délai d'apparition d'une IRC et son installation à un stade avancé est très variable. L'insuffisance rénale (IR) est rarement stable, car à partir d'un certain degré de destruction des néphrons, l'évolution jusqu'au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est inévitable.

Un patient est considéré en IRCT si son DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73m² (stade 5 de l'IRC selon la classification *national kidney foundation*). Ce stade nécessite le recours à un traitement de suppléance par dialyse ou par transplantation rénale.

2. Epidémiologie

En France, 7 à 10% de la population française présente une atteinte rénale.

La région Hauts-de-France est l'une des régions où l'incidence de la maladie rénale est la plus importante, avec une personne sur 20 touchée par le diabète, une sur quatre par l'obésité et une surmortalité cardiovasculaire supérieure de 45% à la moyenne nationale. Ce sont chaque année 215 habitants pour 1 million par rapport à 172 pour 1 million en France. En 2018, 850 nouveaux patients avaient été admis en dialyse dans la région Hauts-de-France.

L'épidémiologie de l'IRCT est connue grâce au Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). En 2018, la prévalence brute globale de l'IRCT était de 1 355 pmh, elle était 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

(35,45,46)

3. Evaluation de la fonction rénale

Le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique est difficile puisque la maladie est asymptomatique au stade débutant.

L'évaluation de la perte de la fonction rénale qui se traduit par le nombre de néphrons encore fonctionnels est estimée par la mesure du DFG. La réduction du DFG est appréciée par la mesure de la clairance de la créatinine. C'est un marqueur endogène qui provient de la dégradation de la créatine musculaire. Pour un individu donné, le taux de créatinine est constant et elle est fonction de la masse musculaire. La créatinine est éliminée en quasi-totalité par le rein, elle n'est pas absorbée et très peu sécrétée, elle est totalement excrétée dans l'urine.

Il existe une classification de l'IRC en cinq stades de sévérité (Cf. Tableau 5). Elle se base sur le niveau de DFG dont la valeur normale chez l'adulte jeune est de 120 ml/min/1,73m² de surface corporelle. (33)

Pour un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m², tous les individus sont considérés comme insuffisants rénaux chroniques avec ou sans marqueurs d'atteinte rénale. Pour un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m², les anomalies biologiques (persistantes supérieur à 3 mois) doivent être prises en compte pour le diagnostic.

La relation entre le taux de créatinine plasmatique et le DFG n'est pas linéaire. La créatininémie n'augmente que lorsque le DFG a diminué de moitié. C'est un indicateur faussement rassurant.

La clairance de la créatinine peut être mesurée par le recueil des urines de 24 heures ou calculée à partir du taux de créatininémie.

STADE	DFG (ml/min/1,73m²)	Définition
Stade 1	>90	IRC avec DFG normal ou augmenté Débutante si accompagné de signes extrarénaux (hématurie, macro- et/ou microprotéinuries, signes morphologiques)
Stade 2	60 à 89	IRC avec DFG légèrement diminué
Stade 3	30 à 59	IRC modérée
Stade 4	10 à 29	IRC sévère (diabétique 15 à 29)
Stade 5	<10	IRC grave ou terminale (diabétique <15)

Tableau 5: Degré de l'IRC en fonction du débit de la filtration glomérulaire

Cependant le recueil des urines de 24 heures est difficile à réaliser en pratique et la méthode la plus utilisée pour estimer le DFG est l'utilisation de formules dont les plus courantes sont celles de Cockcroft et Gault et MDRD (www.sitegpr.com).

La formule la plus connue pour évaluer le DFG est celle de Cockcroft et Gault. Elle prend en compte l'impact de l'âge et du poids sur la créatinine plasmatique.

Cependant, la formule de Cockcroft et Gault sous-estime fortement le DFG chez les patients âgés en accordant une grande importance à l'âge. Cela a pour incidence d'étiqueter à tort des malades comme IRC.

Inversement, la formule de Cockcroft et Gault surestime le DFG chez les patients obèses car le poids ne reflète pas la masse musculaire qui est producteur de créatinine.

La prise en considération de la surface corporelle du patient dans la formule MDRD permet d'améliorer l'estimation du DFG.

a) *Formule de Cockcroft et Gault*

$$\text{Clairance créatinine (ml/min)} = k \times (140 - \text{âge en année}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

K=1,23 pour un homme

K=1,04 pour une femme

(La créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ s'obtient en multipliant par 8,85 la créatininémie en mg/l)

La formule de Cockcroft et Gault ne s'applique pas pour les enfants, les patients obèses ($\text{IMC} > 30$), la femme enceinte, le cirrhotique avec ascite, les patients de plus de 65 ans, toute pathologie aiguë (notamment IRA).

b) *Formule de Schwartz*

La formule de Schwartz est mieux adaptée pour les enfants.

$$\text{Clairance créatinine (ml/min)} = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}$$

La valeur K est fonction de l'âge.

- K = 29 chez le prématuré
- K = 40 chez le nouveau-né à terme et < 1 an
- K = 49 si âge > 1 an et < 12 ans
- K = 49 filles < 21 ans
- K = 62 garçon < 21 ans

c) *Formule MDRD simplifié*

Une formule plus récente utilisée dans l'étude MDRD (*modification of the Diet in renal Diseases*) permet une évaluation plus fiable du DFG. Elle a été validée chez l'adulte « jeune », chez le sujet âgé (>65 ans), et chez l'obèse.

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{âge en année})^{-0,203} \times k$$

K=1 pour un homme

K= 0,742 pour une femme

La formule MDRD apprécie le DFG en ml/min/1,73 m^2 . Elle est apportée à une surface corporelle moyenne de $1,73\text{m}^2$. Cela nécessite de corriger la valeur obtenue en fonction de la surface corporelle : racine carrée du $(\text{poids} \times \text{taille})/3600$.

d) *Formule CKD-EPI*

L'équation du CKD-EPI (*chronic kidney disease – epidemiology collaboration*) est plus précise pour déterminer la clairance de la créatinine et peut remplacer la formule MDRD.

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times (1,159 \text{ si afro américain ou } 1,018 \text{ si sexe féminin})$$

- Scr = créatininémie en mg/dL
- K = 0,7 pour une femme ou 0,9 pour un homme
- $\alpha = -0,329$ pour une femme ou $-0,411$ pour un homme
- Min = choisir la valeur minimale entre Scr/k et 1
- Max = choisir la valeur maximale entre Scr/k et 1

Une IRC s'installe lorsque l'atteinte est simultanée sur les deux reins. Un seul rein possède la capacité d'assurer la totalité des fonctions rénales à lui seul. C'est cette capacité qui autorise la transplantation rénale à partir de donneurs vivants

La réduction du nombre de néphrons fonctionnels se manifeste très souvent par une diminution de la taille des reins à l'exception de la maladie polykystique.

4. Causes de l'insuffisance rénale chronique

Dans la majorité des cas, l'atteinte rénale est la conséquence de néphropathies primitives, des maladies qui affectent de manière exclusive les reins et l'appareil urinaire. Ces maladies sont relatives à des lésions glomérulaires (glomérulopathies primitives), interstitielles (néphrites interstitielles) ou vasculaires (néphropathies vasculaires).

Les glomérulopathies représentent les causes les plus fréquentes d'IRC mais elles ont tendance à diminuer avec une fréquence plus importante des néphropathies diabétiques (12%) et vasculaires (20%). (47)

a) Glomérulopathies

La maladie de Berger (avec dépôts mésangiaux d'IgA) est la plus fréquente des glomérulonéphrites. Elle représente une des premières causes d'IRCT chez l'adulte jeune.

Les glomérulonéphrites par anticorps antimembrane basale (*ou syndrome de goodpasture*) touchent aussi préférentiellement l'adulte jeune.

D'autres maladies atteignent plus les sujets âgés et plus les hommes que les femmes comme la glomérulonéphrite extramembraneuse.

b) Néphropathies interstitielles

Les principales causes sont les uropathies malformatives, les obstructions chroniques des voies excrétrices (adénome prostatique, lithiase), certaines prises prolongées de médicaments.

Les néphropathies interstitielles ont pour origine une néphropathie de reflux qui régresse grâce à une prise en charge précoce des reflux vésico-urétéraux chez l'enfant et des maladies lithiasiques chez l'adulte.

Les médicaments et les toxiques qui sont à l'origine des principales néphropathies interstitielles chroniques, agissent au niveau des vaisseaux (ischémie par vasoconstriction) et des cellules tubulaires épithéliales. Pour certains médicaments comme les analgésiques, il existe une toxicité dose dépendante.

(1) Néphropathie tubulo-interstitielle ischémique

Elle est essentiellement provoquée par le lithium et la ciclosporine. En cas de

traitement de courte durée, l'atteinte ischémique régresse à l'arrêt des médicaments ; par contre, lorsque le traitement est de plusieurs mois, plusieurs années, l'IR peut persister.

D'autres médicaments peuvent entraîner des néphropathies interstitielles s'ils sont consommés de manière excessive. Il s'agit d'anti-inflammatoire (mésalazine) ou d'analgésiques (phénacétine, paracétamol, aspirine, antipyrine). Si le retrait en France, dans les années 80 de tous les médicaments contenant de la phénacétine, a entraîné une disparition progressive de ce type de néphropathie, la consommation régulière de paracétamol (au-delà d'une dose cumulée de 4g) double le risque d'IRCT ; ce risque est multiplié par 8 lorsque le paracétamol est associé aux AINS.

Enfin, certains médicaments responsables de nécroses tubulaires aiguës peuvent occasionnellement, en cas de traitement prolongé ou à doses excessives, entraîner une destruction irréversible des néphrons.

Des néphropathies tubulo-interstitielles toxiques peuvent apparaître suite au traitement :

- Antibiotiques (aminosides le plus souvent)
- Produits de contraste iodés
- Anticancéreux comme les nitroso-urées, le celiptium, le cisplatine

Certaines néphropathies interstitielles chroniques peuvent être provoquées par l'absorption d'une mycotoxine (Ochratoxine A), contaminant naturel de céréales dans les pays du Maghreb et des Balkans, ou de préparations amaigrissantes à base d'herbes chinoises (*Stéphania tetrandra*), ou par le contact prolongé avec des métaux lourds (plomb, cadmium, vapeurs de mercure).

c) Néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires sont en augmentation du fait du recrutement de malades de plus en plus âgés. Les causes les plus fréquentes sont une HTA, une sténose athéromateuse des artères rénales, une embolie rénale de cholestérol provoquée par des interventions vasculaires (chirurgie, angiographie, angioplastie) ou un traitement médicamenteux (traitement à base d'anticoagulants, traitement fibrinolytique).

d) Atteintes rénales consécutives à des atteintes systémiques

Les maladies qui affectent l'ensemble de l'organisme sont rarement à l'origine d'IRCT (20 à 23%) et concernent surtout le diabète et l'amylose (dépôt de protéines insoluble dans les tissus). L'HTA est un facteur de risque important de la dégradation de la fonction rénale.

L'augmentation du nombre de patients diabétique dans la population des pays industrialisés entraîne un nombre important d'IRCT. Le développement d'une néphropathie diabétique peut être prévenu efficacement par un traitement IEC qui permet de corriger simultanément l'HTA systémique et l'hyperfiltration glomérulaire qui se manifeste au début de l'atteinte rénale diabétique.

e) *Néphropathie héréditaires*

Leurs fréquences est assez faible (8 à 12% des causes d'IRCT). La polykystose rénale représente la majorité (80%) des néphropathies héréditaires mais elle peut rester longtemps asymptomatique et ne pas forcément évoluer vers une IRCT.

5. Physiopathologie

a) *Les capacités d'adaptation fonctionnelle des néphrons « sains »*

Le rein est le seul organe qui possède la capacité physiologique d'adapter l'excrétion d'une substance en fonction de son apport journalier. En cas d'IRC, cette capacité d'adaptation s'applique aussi en fonction des néphrons restants. Les néphrons altérés sont définitivement exclus sur le plan fonctionnel. Ils ne peuvent pas se régénérer. En cas IRC, les néphrons sains résiduels s'hypertrophient sous l'influence de facteurs de croissance et permet le maintien des capacités d'excrétions du rein. L'équilibre hydro électrolytique est possible tant que la perte des néphrons fonctionnels ne dépasse pas 90% du capital initial.

La capacité d'adaptation fonctionnelle des néphrons restants a cependant comme conséquence d'accélérer leurs dégénérescences et de dissimuler l'importance de l'insuffisance rénale. Il y a apparition d'un syndrome urémique avec les symptômes et les signes cliniques provoqués par les anomalies métaboliques de l'IRC.

Le diagnostic tardif de la maladie est expliqué par cette capacité d'adaptation des néphrons et rend difficile la mise en place d'un traitement préventif. Cela cause une mortalité plus élevée la 1^{ère} année de traitement. Les facteurs à l'origine de cette prise en charge tardive sont :

- L'IRC est une maladie asymptomatique
- L'âge élevé des patients
- L'existence de pathologies associées

b) *Le syndrome urémique*

L'IRC ne se résume pas uniquement aux conséquences de la perte de la fonction excrétrice du rein et à l'accumulation des substances normalement éliminées dans l'urine et qui ne peuvent plus être filtrées par le glomérule.

Pour comprendre les anomalies causées par l'IRC, il est nécessaire d'apprécier l'ensemble des fonctions physiologiques rénales qui sont bouleversés.

Le rein est une glande endocrine (EPO, angiotensine...) et le site d'action de plusieurs hormones (parathormone, calcitonine, aldostérone...), un défaut des capacités anaboliques et cataboliques du parenchyme rénal à l'égard de ces hormones ou d'autre molécules (la métabolisation de la vitamine D3 en un dérivé actif : le calcitriol) entraîne des dérèglements physiologiques considérable.

Ces dérèglements influent sur l'EPO, le contrôle de la pression sanguine, les métabolismes lipidiques, phosphocalciques et l'équilibre acido-basique. L'ensemble de ces dérèglements biologiques et physiologiques induits par l'IRC est défini par le syndrome urémique.

C'est un syndrome toxique consécutif d'une insuffisance glomérulaire et de troubles des fonctions tubulaires et endocriniennes du rein. Elle se définit par une rétention de métabolites toxiques issus du métabolisme protéique associé à des variations de

volume et de composition en électrolytes des liquides de l'organisme, de même que des excès ou des déficits de différentes hormones.

Les toxines urémiques forment une famille complexe avec un poids moléculaire qui s'étend de 60 daltons (urée) à 32000 daltons (interleukine 1-beta). (48)

(1) Signes cliniques

Au stade précoce, il n'existe pas de manifestations cliniques car la fonction rénale globale est suffisante. L'évolution lente de l'IRC reste asymptomatique pendant plusieurs années car les effets métaboliques et hormonaux n'apparaissent qu'à un stade tardif. Parfois, l'IRC peut être découvert au stade terminal. La découverte de l'IRC est souvent inopinée à l'occasion d'examen systémique devant l'apparition d'hématurie, protéinurie, œdèmes et HTA.

Des symptômes comme une HTA, une asthénie, des céphalées, des œdèmes, une pâleur, une dyspnée d'effort, des mictions trop fréquentes, des troubles digestifs peuvent être révélateurs de l'existence d'une IRC. L'accumulation de certains pigments associés à l'anémie est responsable du teint pâle et jaunâtre caractéristique des malades IRC.

(2) Indicateurs biologiques et radiologiques

Le principal indicateur d'une IRC est l'augmentation de la créatininémie. Il y a de plus l'augmentation de l'urée sanguine et de l'uricurie (élimination urinaire d'acide urique).

Une hyperphosphorémie et une hypocalcémie sont fréquentes en cas IRC modérée. Ce qui a pour effet une rétention phosphorée par les reins, déficit en calcitriol (métabolite terminal de la vitamine D, synthétisé par le rein), et hyperparathyroïdie secondaire.

L'apparition d'une acidose métabolique accroît les lésions d'ostéodystrophie. En effet, les ions H⁺ issu de l'alimentation et du catabolisme cellulaire ne sont plus excrétés par le rein et sont tamponnés par le tissu osseux.

Les autres signes biologiques évocateurs d'une IRC sont une anémie normocytaire normochrome arégénérative, secondaire à une insuffisance de production médullaire liée à la diminution de synthèse d'EPO par le rein.

L'indicateur le plus spécifique de l'IRC est la découverte d'une diminution de la taille des reins à l'échographie.

6. Méthodes de traitement de l'IRC

Les objectifs du traitement de l'IRC sont de :

- Freiner l'évolution de l'IRC en anticipant les facteurs d'aggravations ;
- Traiter les conséquences hormonales et métaboliques ;
- Initier une stratégie de transplantation rénale pour les patients IRC terminale ;
- Excréter des déchets azotés du métabolisme (urée, créatinine, acide urique...) ;
- Réguler l'équilibre hydroélectrique (eau, ions : Na⁺, K⁺, CA²⁺, Mg²⁺..., pression osmotique) ;
- Réguler la fonction endocrine (sécrétion hormonale : EPO, rénine, aldostérone) et la fonction métabolique (vitamine D3, catabolisme des hormones peptidiques : PTH, insuline, glucagon...)

Les techniques de dialyse ne permettent que le contrôle des déchets azotés et la régulation hydroélectrique.

a) *Traitement préventif*

Il permet de prévenir ou freiner le développement d'une IR pour les maladies comme le diabète, les lithiases, l'HTA. Par exemples pour les patients diabétiques qui sont exposés au risque d'atteinte rénale, des IEC sont prescrits à titre préventif pour traiter l'HTA et corriger l'hypertension glomérulaire.

b) *Traitement conservateur*

Il a pour but de maintenir une fonction rénale autonome par :

- Des mesures diététiques
- Un traitement médicamenteux vis-à-vis des manifestations cliniques de l'urémie (HTA, troubles du métabolisme phosphocalcique, anémie)
- Une adaptation posologique en prévention d'accidents iatrogéniques

(1) *Mesures diététiques*

(a) *Restriction protidique*

Un régime faible en protéine a un effet protecteur pour la fonction rénale (réduction de l'hyperfiltration glomérulaire).

Cela permet de diminuer la production de déchets azotés et de phosphore accumulés dans l'organisme.

Les besoins en protéine ne doivent pas être inférieurs à 0,6 g/kg/j afin de couvrir les besoins minimums en acides aminés essentiels non synthétisable par l'organisme.

Ce régime hypoprotidique doit se composer de 2/3 de protéines animales (viande, poisson, volaille, œufs) et un apport calorique journalier de 35 calories/ kg minimum. Une très forte restriction peut entraîner une dénutrition qui est souvent compensé par une augmentation de la consommation de glucides et lipides pouvant favoriser l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie.

(b) *Apports hydriques*

Les patients IRC ont une diurèse augmentée (2 L par jour au lieu de 1,5 L par jour) du fait d'une polyurie osmotique. La capacité d'adaptation du rein oblige les néphrons restant à émettre une quantité plus importante d'urine.

(c) *Sodium*

La natrémie est comprise entre 140 et 145 mmol/L, elle traduit l'osmolarité du plasma et l'état d'hydratation du patient. Un régime hyposodé est indispensable en cas d'œdèmes, d'HTA ou insuffisance cardiaque. Il est contre indiqué dans les néphropathies dites avec « perte de sel » (maladie polykystique, néphropathie interstitielles chroniques) qui nécessite au contraire un apport sodé.

(d) *Potassium*

La kaliémie demeure normale jusqu'au stade terminal de l'IRC en raison de l'augmentation de sa sécrétion tubulaire et de son excrétion digestive.

La restriction des aliments riches en potassium est nécessaire quand la créatininémie dépasse les 500 mmol/L. Les aliments riches en potassium sont les fruits (avocats, abricots, cassis, agrumes, bananes), les fruits secs (pistaches, figues, dattes, noix,

amandes) les légumes (épinards, champignons, choux, pomme de terre), les légumineuses (pois chiches, lentille, haricots blancs) et le chocolat.

L'élimination de la première eau de cuisson des légumes des légumes permet de réduire l'apport en potassium mais aussi une perte des vitamines hydrosolubles.

Chez le patient IRC, outre le fait d'un déficit d'excrétion rénale, une hyperkaliémie peut être induite par l'utilisation de sels « de régime » contenant du potassium.

Des médicaments anti-aldostérone (diurétiques anti-kaliurétiques : spironolactone, triamtèreène, amiloride) ou qui induisent une diminution de la sécrétion d'aldostérone (héparine, AINS, IEC, ciclosporine) peuvent être responsables d'une hyperkaliémie.

Pour une kaliémie supérieure à 5mmol/L, il est nécessaire d'utiliser une résine échangeuse de potassium par lavement : KAYEXALATE® (échange de potassium contre des ions sodium). Le furosémide (diurétique de l'anse) est aussi utilisé pour ses propriétés d'excrétion du sodium et du potassium.

(e) Prévention de l'acidose métabolique

Lors d'une insuffisance rénale avancée, une acidose métabolique s'installe et résulte d'une rétention d'ions H⁺ et de radicaux anioniques (sulfates, phosphates, acides organiques). Le traitement de l'acidose métabolique est l'administration de bicarbonate de sodium, afin de prévenir la mobilisation du système tampon osseux, sous forme de gélules (2 à 4 g/jour) ou d'eau de vichy ou de carbonate de calcium. Le taux de bicarbonate plasmatique doit être maintenu entre 21 et 25 mmol/L.

(2) Traitement médicamenteux des manifestations cliniques de l'urémie

(a) Traitement de HTA

L'HTA est le majeur facteur d'aggravation de l'IRC. Elle intensifie les lésions vasculaires intrarénales et accélère l'évolution de l'IR vers le stade terminal. La grande majorité des patients IRC à un stade avancé sont hypertendus.

Le traitement commence par la diététique (réduction du poids, suppression de l'alcool, régime désodé selon les cas) puis médicamenteux. Les médicaments antihypertenseurs sont possibles chez le patient IRC, à l'exclusion des diurétiques épargneurs de potassium qui sont contre-indiqués du fait du risque d'hyperkaliémie. Les diurétiques de l'anse sont généralement employés. Les diurétiques thiazidiques sont moins efficaces en monothérapie mais en association ils augmentent l'action d'un diurétique de l'anse en cas d'œdèmes persistants.

La posologie doit être adaptée selon la sévérité de l'HTA et la capacité de la fonction rénale résiduelle pour l'élimination des antihypertenseurs.

(i) Diurétiques de l'anse non néphrotoxiques

Le furosémide (LASILIX®) ou le budésoneide (BURINEX®) sont efficaces à forte dose pour traiter l'HTA.

(ii) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ils sont préférés grâce à leur effet néphroprotecteur par diminution de la pression de perfusion rénale et de la pression intraglomérulaire. Cependant la baisse de la pression artérielle ne doit pas conduire à une chute de la filtration glomérulaire. Les

IEC peuvent occasionner une rapide aggravation de l'IR en cas de sténose de l'artère rénale. Cela nécessite de commencer par la dose la plus faible et contrôler l'évolution de la kaliémie et la clairance de la créatine. La posologie doit être harmonisée en fonction de la clairance de la créatinine. L'effet indésirable fréquent à tous les IEC est l'apparition d'une toux sèche qui peut amener à l'interruption du traitement. De même, le traitement par IEC doit être interrompu car ses effets aggravent une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de déshydratation (diarrhée, vomissements, canicule...).

(iii) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les Sartans possèdent les mêmes précautions d'emploi que les IEC. Ils sont une alternative aux IEC.

(iv) Béta-bloquants

L'aténolol, céliprolol, bisoprolol doivent être initiés à posologie faible pour en évaluer la tolérance.

(v) Inhibiteurs calciques

La nitrendipine, la nifédipine et l'amlodipine sont fortement métabolisées par le foie et sont donc plus faciles à manier. L'HTA de l'IRC nécessite plusieurs médicaments à dose efficace pour l'obtention d'un effet synergique. Il est nécessaire d'adapter les posologies de chaque médicament pour obtenir la bonne association et au final améliorer l'observance.

(b) Correction des troubles du métabolisme phosphocalcique

Lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 50 ml/min, le métabolisme phosphocalcique est dégradé. On obtient des calcifications vasculaires et tissulaires qui peuvent causer une grande morbidité et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. On voit apparaître une déminéralisation osseuse et la formation de lésions d'ostéodystrophie rénale ou appelé DMO-IRC (désordre systémique du métabolisme minéral et osseux secondaire à l'insuffisance rénale chronique). Ce nouveau terme comprend à la fois les anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la parathormone (PTH), de la vitamine D, les anomalies osseuses et les calcifications vasculaires et des tissus mous.

(i) Prévention de l'hypocalcémie

En cas d'IRC sévère, il est judicieux de diminuer l'apport en protéines alimentaires et de produits laitiers (riche en phosphore et calcium). Une supplémentation calcique sous forme de carbonate de calcium (CaCO₃) peut être nécessaire afin de prévenir une déminéralisation osseuse et la formation de lésions d'ostéodystrophie rénale. Ce complément de carbonate de calcium (CALCIDIA®, OROCAL®, CALTRATE®) est à prendre au moment des repas (pour capter le phosphore des protéines animales).

(ii) Prévention de l'hyperphosphorémie

(a) Chélateurs calciques du phosphore

Ils ont une action au niveau intestinal et ont pour but d'augmenter l'absorption de calcium et de réduire celle du phosphore par la formation de phosphate de calcium insoluble éliminé dans les selles.

(b) Chélateurs non calciques du phosphore

Les chélateurs non calciques du phosphate ont une action au niveau gastro-intestinal. Ils ne sont pas absorbés et ne contiennent ni aluminium ni calcium. Par exemple, le Sevelamer (RENAGEL®), RENVELA®) est un polymère non absorbé sans métal et sans calcium. Il baisse le taux d'incidence d'épisodes hypercalcémiques chez les patients sous traitement exclusifs de chélateurs de phosphate avec calcium.

(c) Apport de vitamine D3

La vitamine D3 est hydroxylé à deux niveaux : 25(OH)D3 dans le foie puis en calcitriol dans le rein qui forme le métabolite le plus actif.

Les dérivés actifs de la vitamine D3 sont recommander à tous les stades de l'IRC afin de combler cette insuffisance chez les patients IRC, pour freiner l'hyperparathyroïdisme, augmenter l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, induction de la minéralisation du squelette. La supplémentation orale est débutée progressivement par de faibles doses de calcifédiol (DEDROGYL®) ou calcitriol (ROCALTROL®) ou d'alfacalcidol (UN-ALFA®) puis augmenter avec une surveillance de la calcémie jusqu'à sa valeur normale.

(iii) Traitement de l'hyperparathyroïdisme

Le cinacalcet (MIMPARA®) est utilisée pour son activité antiparathyroïdienne afin de combattre l'hypercalcémie. Il permet de diminuer le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur cellulaire de la glande parathyroïdienne au calcium extracellulaire.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent être prises en charge par l'hémodialyse. L'objectif est de maintenir la calcémie entre 2,3 et 2,5 mmol/L et la phosphorémie en dessous de 1,7 mmol/L.

(c) Anémie, ses causes et son traitement

L'anémie est diagnostiquée lorsque l'hémoglobine est inférieure à 12 g/dL chez la femme et inférieure à 13 g/dL chez l'homme. Chez les patients IRC l'anémie est observée quand le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73m². Cette baisse d'hémoglobine a pour origine la diminution de la synthèse endogène d'érythropoïétine par le rein et de la mort anticipé des érythrocytes engendré par les toxines urémiques et les phénomènes inflammatoires.

L'anémie est souvent asymptomatique car elle s'installe progressivement, cependant elle peut s'aggraver en cas de carence nutritionnelle, déficit en fer, en vitamine B12 et/ou en folates.

L'anémie est l'une des complications majeures de l'IRC, elle dégrade la qualité de vie du patient IRC avec une asthénie chronique, une réduction de la capacité à l'effort, augmentation de l'altération de la fonction rénale et augmentation réactionnelle du débit cardiaque qui participe à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à des manifestations coronariennes.

Le traitement de l'anémie chez le patient IRC a pour objectif d'augmenter le taux d'hémoglobine mais sans atteindre un taux physiologique (10 à 12 g/dL chez le patient IRC) afin d'éviter un risque d'augmentation d'effets indésirables (HTA, thromboses par augmentation de la viscosité sanguine).

Pour traiter l'anémie chez les patients IRC, on utilise les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), activateurs continus de l'érythropoïèse (ACE) et de complexes injectables de fer pour corriger la carence martiale associée.

Les ASE sont utilisées sous forme d'époétine alfa (EPREX®), d'époétine beta (NEORECORMON®), de darbépoétine alfa (ARANESP®).

La darbépoétine alfa se différencie par une demi-vie plus importante et permet une fréquence d'administration hebdomadaire.

Les ASE et les ACE sont indiqués quand le taux hémoglobine est inférieur à 10 g/dL et que la carence en fer est corrigée.

Les effets indésirables des ASE sont essentiellement l'hypertension, les troubles neurologiques liés à une forte augmentation de l'hémoglobine et à HTA, des thromboses, une erythroblastopénie par la formation d'anticorps antiérythropoïétines.

Avant l'instauration d'un traitement par ASE ou ACE, il faut vérifier l'absence de carence en fer qui est la cause la plus fréquente de résistance de l'anémie au traitement.

Chez le patient IRC, une carence martiale peut être causée par une diminution de l'absorption intestinale, des saignements chroniques gastro-intestinaux, des pertes sanguines iatrogènes (hémodialyses, prélèvements sanguins), traitements sous ASE et ACE qui augmentent les besoins en fer.

La carence martiale peut être soit absolue par diminutions des réserves ou soit fonctionnelle par difficulté de mobilisation et de transport du fer présent dans les lieux de stockage (foie, rate, moelle osseuse). Les cibles de supplémentation martiale chez les patients IRC sont une ferritinémie > 100 ug/L et un coefficient de saturation de la transferrine > 20%. La ferritine est un marqueur des réserves en fer de l'organisme, c'est une macromolécule qui permet le stockage du fer. Le taux normal est de 250 à 350 ug/L chez l'homme et de 80 à 100 ug/L chez la femme (200 à 250 ug/L).

L'apport martial est donné habituellement par voie orale (50 à 100 mg/24h), à distance des repas et de la prise de médicament antiacides. Cet apport peut s'accompagner d'une supplémentation de vitamines B1, B6, B12 et de folates. Le fer per os est très souvent mal toléré au niveau digestif et se révèle inefficace en cas de traitement d'une anémie par les ASE et ACE.

L'apport de fer, sous forme de complexe, par voie IV est plus efficace.

(3) Adaptation posologique des médicaments au cours de l'IR

La pharmacocinétique de plusieurs médicaments peut être modifiée par l'insuffisance rénale ou un traitement par dialyse. Afin de prévenir les accidents iatrogéniques dus à l'accumulation du médicament ou une perte d'effet thérapeutique suite à une élimination par dialyse. Il est essentiel d'étudier ces modifications pharmacocinétiques induites par la réduction de la fonction rénale ou le traitement.

Au niveau de l'absorption des médicaments, elle est très peu impactée lors d'une insuffisance rénale. Néanmoins, l'accumulation de toxines urémiques modifie le pH gastrique et modifie l'absorption des médicaments per os. L'hypochlorhydrie (diminution d'acide chlorhydrique dans le liquide gastrique) chez le patient IRC

entraîne un ralentissement de la résorption des médicaments pKa acide. L'inflammation issue du syndrome urémique peut provoquer une augmentation de la perméabilité intestinale et augmenter l'absorption.

Au niveau de la distribution, elle est augmentée au niveau plasmatique pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques dont la fraction libre augmente à cause de l'hypo-albuminémie du syndrome néphrotique et un effet compétitif avec les toxines urémiques sur les protéines. On a donc un effet pharmacologique élevé, même toxique pour certains médicaments (sulfamides, cyclines, salicylés, hypoglycémifiants, hypocholestérolémiants, AVK, furosémide).

Au niveau du métabolisme, les mécanismes de biotransformation réagissent différemment lors d'une IR. La réduction de l'activité des enzymes intestinales et hépatiques engendre une diminution de l'effet de premier passage. La métabolisation hépatique et le captage des médicaments par le foie sont ralentis et mènent à une accumulation. La perte du métabolisme rénal peut augmenter la demi-vie de certains médicaments. Par exemple, l'insuline qui est en partie inactivée par le mécanisme rénal voit sa demi-vie augmenter en cas d'IR. Une adaptation posologique de l'insuline est nécessaire en fonction de l'importance de l'IR.

Au niveau de l'élimination, une majorité de médicaments ont une excrétion rénale (filtration glomérulaire et/ou sécrétion et réabsorption tubulaire) et un défaut d'élimination engendre une augmentation de leur demi-vie d'élimination. On a pour effet une accumulation et des effets toxiques. Pour prévenir ces effets, il est essentiel d'adapter la posologie en fonction du degré de réduction du débit de filtration glomérulaire. Les 3 solutions possibles sont la réduction des doses de médicament, soit l'augmentation de l'intervalle de prise ou soit l'association de la diminution des doses et l'augmentation de l'intervalle de prise.

L'adaptation de posologie chez le patient IRC est complexe car elle demande la prise en compte des particularités individuelles de chaque patient (pathologie, traitement par dialyse ou non, interactions avec d'autres médicaments...).

(45,46)

B. Les traitements de suppléance

A partir d'un certain stade d'atteinte rénale, le traitement de suppléance devient inévitable. Les solutions sont l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et le greffon rénal.

Selon HAS, le patient au stade 4 de l'IRC (DFG compris 15-29 ml/min/1,73m²) doit être informé sur les trois techniques de suppléance lors de plusieurs entretiens avec le néphrologue. Cela permet d'expliquer au patient les modalités de chaque traitement de suppléance et de faire comprendre que ces traitements sont complémentaires et que le patient peut avoir recours à plusieurs de ces traitements lors de son parcours.

1. L'hémodialyse de suppléance

a) Principe

L'hémodialyse de suppléance est la technique la plus utilisée et la plus ancienne. Elle repose sur un échange entre le sang du patient et une solution de dialyse de composition voisine de celle du milieu extracellulaire, ceci à travers une membrane semi-perméable. Cela permet l'extraction des déchets du métabolisme azoté dans le dialysat et en parallèle l'ajustement de la concentration en électrolytes du plasma sur

celle du bain de dialyse. Puis il y a l'extraction d'eau à partir du plasma par une ultrafiltration. (49)

b) Voie d'accès

L'échange entre le sang et le dialysat nécessite un débit important pour être efficace et faisable en temps donné. La création d'un abord vasculaire est nécessaire pour l'hémodialyse. La technique la plus répandue est la fistule artérioveineuse (FAV) au niveau de l'avant-bras, elle consiste à relier une veine superficielle du bras à une artère (Cf Figure 26). Le débit d'une FAV est de 500 à 700 ml/min.

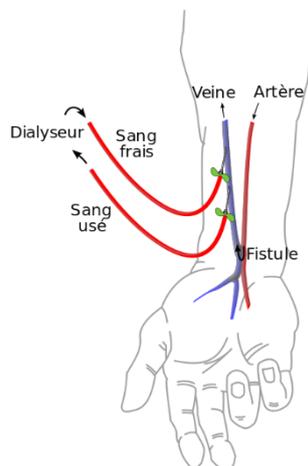


Figure 26: Schéma d'une fistule artérioveineuse (50)

c) Déroulement

La durée totale hebdomadaire de l'hémodialyse est de 12 heures réparties en 3 séances de 4 heures.

L'hémodialyse en centre s'effectue dans une unité d'hémodialyse rattachée à une structure hospitalière. Elle est privilégiée chez le patient ou l'état général ou les pathologies associées nécessitent une surveillance particulière.

L'hémodialyse à domicile permet au patient une grande autonomie mais nécessite une formation préalable.

L'autodialyse ou dialyse en centre allégé est une possibilité quand les conditions de logement ou l'absence de famille ne permet pas la dialyse à domicile. Elle permet l'utilisation d'un local commun et permet aux patients d'effectuer eux-mêmes leur dialyse avec l'aide d'infirmiers.

2. Dialyse péritonéale

a) Principe

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse qui utilise le péritoine comme membrane de dialyse. Cette membrane vivante semi perméable richement vascularisée et dont la surface est équivalente à la surface corporelle, va jouer le rôle de filtre naturel. Elle va permettre l'épuration des petites et moyennes molécules produites par le catabolisme de l'organisme. Elle permet aussi une ultrafiltration.

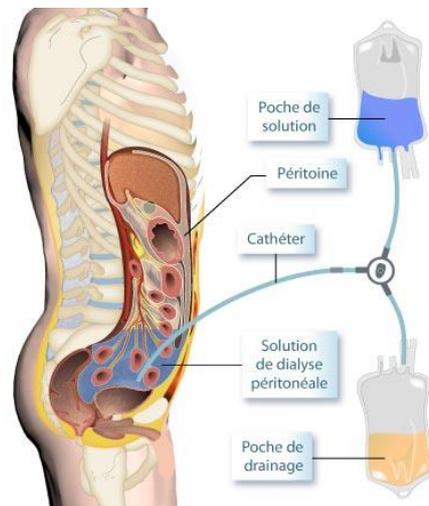


Figure 27: Schéma dialyse péritonéale (51)

b) Voie d'accès

Le dialysat régulièrement renouvelé est injecté dans la cavité péritonéale par le biais d'un cathéter mis en place à demeure et idéalement placé au niveau du cul de sac de Douglas.

c) Déroulement

(1) Dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

C'est une technique de dialyse péritonéale très répandue. Elle repose sur la mise en contact du dialysat pendant 4 à 8 heures au cours de la journée et 8 à 14 heures la nuit. Le dialysat est introduit dans la cavité péritonéale au moyen d'une poche placée en hauteur, puis 4 à 8 heures plus tard, il faut évacuer le liquide dans une poche située au sol. Les opérations de remplissage et de vidage utilisent la gravité et durent en moyenne 15 minutes. Le patient doit répéter ce cycle 4 fois par jour.

(2) Dialyse péritonéale automatisée (DPA)

La DPA est une technique qui utilise une machine afin de réaliser mécaniquement les cycles de dialyse, cela permet au patient d'être totalement libre de ses mouvements et éviter les manipulations. Les dialyses sont effectuées de nuit à l'aide d'un cycleur.

Le choix de la méthode de suppléance (entre l'hémodialyse et la dialyse péritonéale) se fait selon plusieurs critères : la corpulence du patient, les facteurs psychosociaux, la néphropathie causale, les comorbidités.

Après avoir vu les possibilités d'épuration extra-rénale dans la prise en charge de suppléance de l'IRCT, nous allons voir la transplantation rénale.

(52,52)

C. La greffe rénale

La greffe rénale est la plus fréquente et la plus emblématique des greffes de par l'amélioration des conditions de vies des patients et par l'augmentation de l'espérance de vie par rapport à l'hémodialyse. C'est le traitement de choix de l'IRCT, le rein greffé permet le plus souvent d'assurer normalement toutes les fonctions du rein. Plus une transplantation est réalisée tôt plus les chances de succès sont grandes.

La greffe ne peut pas être proposée à tous les patients IRCT car la demande de greffon est supérieure à l'offre. (53)

En France, le rein peut provenir d'un donneur décédé (la greffe la plus fréquente) ou d'un donneur vivant. Comme il est possible de vivre avec un seul rein, une personne vivante, volontaire et en bonne santé, peut donner un rein à un de ses proches dans les conditions définies par la loi.

1. Encadrement du don d'organe

La transplantation d'organe est gérée par l'agence de biomédecine. C'est une agence de l'état placée sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle a été créée par la loi de bioéthique de 2004. Elle exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines.

L'agence de la biomédecine met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.

En matière de prélèvement et de greffe d'organes, l'agence :

- Gère la liste nationale des malades en attente de greffe et le registre national de refus ;
- Coordonne les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons en France et à l'international ;
- Garantit que les greffons prélevés sont attribués aux malades en attente de greffe dans le respect des critères médicaux et des principes de justice ;
- Assure l'évolution des activités médicales ;
- Développe l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissu et de cellules.

La loi indique que toute personne est donneur potentiel sauf si elle exprime de son vivant son refus. Le principal moyen pour s'opposer au prélèvement de ses organes et tissus après la mort est de s'inscrire sur le registre national des refus géré par l'agence de la biomédecine (www.registrenationaldesrefus.fr). Ou soit faire valoir son refus par écrit et confier ce document daté et signé à un proche. En cas d'impossibilité d'écrire et de signer le document, deux témoins pourront attester que le document rédigé par une tierce personne correspond bien à l'expression de notre souhait. Sinon, on peut communiquer oralement notre opposition à nos proches qui devront attester par écrit. (54)

En pratique, au moment du décès, avant d'envisager un prélèvement d'organes, il convient de vérifier si la personne décédée a fait valoir de son vivant une opposition au prélèvement de ses organes et tissus. En premier lieu l'équipe médicale demandera la consultation du registre national des refus pour savoir si le défunt y est inscrit. Si ce n'est pas le cas, il sera vérifié auprès de ses proches si le défunt n'a pas fait valoir de son vivant son opposition à l'écrit ou à l'oral. Dans le cas d'une expression orale, l'équipe médicale demandera aux proches d'en préciser les circonstances et de signer la retranscription qui en sera fait à l'écrit. Il conviendra donc d'être le plus précis possible pour faciliter cette retranscription.

Dans la majorité des cas, les donneurs sont des personnes décédées à l'hôpital après un traumatisme crânien, un AVC, un arrêt cardiaque. Le prélèvement d'un ou plusieurs

organes ou tissus est envisagé après le constat du décès. Les organes sont maintenus artificiellement en état de fonctionner jusqu'à l'opération de prélèvement.

Les malades pour lesquels il n'existe plus d'autre solution que de remplacer l'organe défaillant par un organe sain sont inscrits par leur médecin sur la liste nationale d'attente gérée par l'agence de la biomédecine. Cette inscription est effective une fois validée par la direction administrative du centre de greffe. Du fait du manque d'organes à greffer, l'attente peut durer plusieurs mois ou plusieurs années. Dès qu'un greffon est disponible, il est attribué en priorité aux malades répondant aux critères d'urgence définis dans les règles d'attribution.

Trois grands principes régissent le don d'organes et de tissus en France, garantissant le respect de la dignité humaine :

- Le consentement présumé : en France, la loi indique que nous sommes tous donateurs d'organes et de tissus, sauf si nous avons exprimé de notre vivant notre refus de donner. Le principe de consentement présumé est ancien, il a été institué en 1976 par la loi dite Caillavet.
- La gratuité du don : le don d'organes et de tissus est un acte de générosité et de solidarité entièrement gratuit, la loi interdit toute rémunération en contrepartie de ce don.
- L'anonymat du don : le nom du donneur ne peut être communiqué au receveur, et réciproquement. La famille du donneur peut cependant être informée des organes et tissus prélevés ainsi que du résultat des greffes, si elle le demande, sans pour autant connaître l'identité des receveurs.

Depuis 2011, la loi de bioéthique a élargi les possibilités de don du vivant à toute personne apportant la preuve d'une vie commune ou d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. Le donneur doit être majeur, responsable et en bonne santé. Il n'y a pas de limite d'âge maximal qui contre-indique un don.

Dans le cas d'un don de son vivant, le donneur présumé doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance. Il doit également être reçu par le comité donneur vivant indépendant chargé de vérifier que le donneur a bien compris les enjeux et les risques éventuels de l'opération, qu'il n'a subi de pression psychologique ou financière et qu'il est libre de son choix. Ces différentes étapes sont indispensables pour sécuriser la santé du donneur en plus de celle du receveur et éviter les dérives telles que la commercialisation du don ou le trafic d'organe.

Le don croisé est l'intervention de deux couples donneurs-receveur : deux candidats donneurs qui ne sont pas compatibles avec leur proche qui a besoin d'une greffe, mais le sont mutuellement avec le proche de l'autre. Chaque donneur peut alors être volontaire pour donner son rein au receveur de l'autre couple pour que son proche soit transplanté. Cette pratique est autorisée par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 qui répond à trois principes : l'information du donneur, l'anonymat entre les deux couples et la simultanéité des interventions chirurgicales.

(12–15)(55)

2. Etat des lieux

En 2020, selon l'agence de biomédecine, 4 417 greffes ont été possibles grâce à 1 355 donateurs décédés et 400 donateurs vivants dont 15 greffes hépatiques et 385

greffes rénales. On constate que 85% des organes transplantés proviennent de donneurs décédés, les greffes réalisées à partir de donneurs vivants tendent à se développer pour pallier le manque de candidats.

Les greffes rénales à partir de donneurs décédés étaient en déclin bien avant la COVID-19. En effet, le taux de refus des familles de donneurs décédés était de 50% pour la région Hauts-de-France contre 33,8% à l'échelle nationale. Il est important de développer en parallèle toutes les sources de greffons pour répondre à une demande croissante. Si la greffe à partir de donneur décédé en mort encéphalique représente aujourd'hui l'essentiel de l'activité de greffe d'organe en France. La greffe à partir de donneur vivant offre aux patients en attente de greffe une alternative thérapeutique efficace.

La situation sanitaire liée à l'épidémie de coronavirus a été responsable d'une baisse de 25% du nombre total de greffes en France par rapport à 2019. Le nombre de greffe rénale réalisée était de 2 591 en 2020 contre 3 643 en 2019.

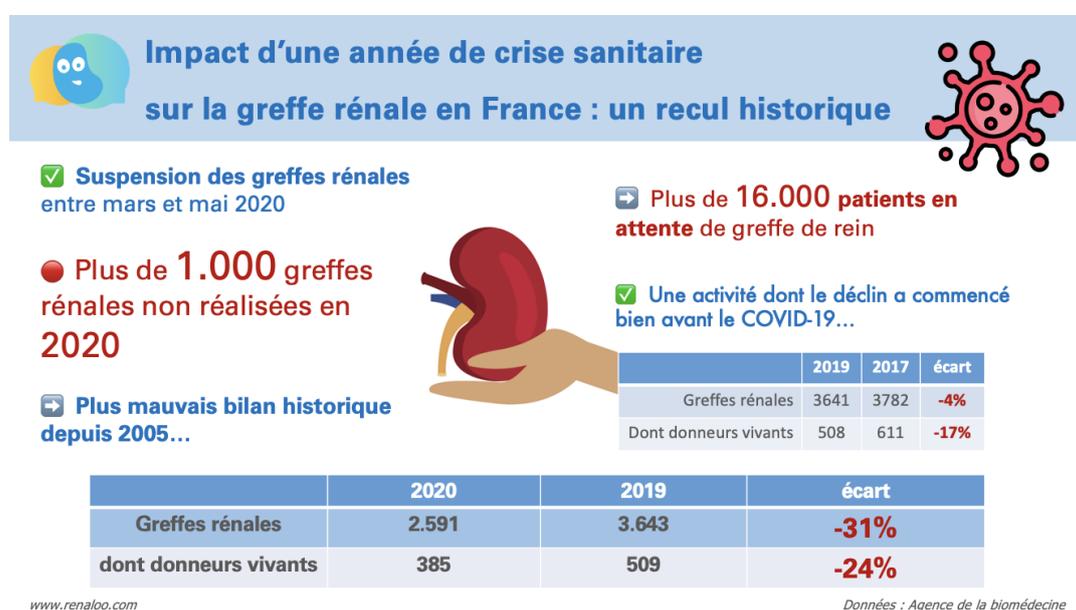


Figure 28: Le sombre bilan d'une année d'épidémie sur la greffe rénale en France (56)

Des interruptions d'activité de greffe ont eu lieu suite à la découverte de clusters dans les services de néphrologie. L'agence de la biomédecine préconise de ne pas interrompre l'activité de greffe par la mise en place de filières Covid négatives. Ainsi si l'hôpital n'est pas en mesure d'apporter cette garantie, la greffe ne doit pas être annulée, mais avoir lieu dans un autre établissement réunissant les conditions de sécurité nécessaires. (56) (57)

3. Déroulement de la greffe

a) Avant transplantation

La transplantation rénale peut être envisagée chez tout patient insuffisant rénal chronique, à condition qu'il exprime la volonté, que les risques encourus n'excédant pas les bénéfices escomptés et qu'ils n'existent pas de CI.

L'âge limite du patient greffé peut atteindre 80 ans ou plus, l'âge n'est plus un critère pertinent pour la greffe. La seule CI absolue est l'existence d'un cancer métastaté.

Les CI temporaires sont les infections tant qu'elles ne sont pas parfaitement guéries et les antécédents de cancer, le délai d'attente étant fonction du type de cancer.

L'existence d'une sérologie du VIH positive, à condition que la charge virale soit nulle, n'est plus une CI.

Le prélèvement est contre indiqué si le donneur est VHB positif. En revanche, il existe un protocole dérogatoire si le donneur a des anticorps anti-HBs ou anti-HBc et que le receveur fait l'objet d'une protection.

Lorsque la sérologie VHC est positive (le greffon peut être attribué à un receveur ayant lui-même une sérologie positive pour le VHC ainsi qu'une multiplication virale prouvée par une PCR sanguine positive.

L'indication cardiaque sévère, coronaropathie non stabilisée, maladie psychiatrique en évolution peuvent entraîner une CI absolue. Enfin, la mauvaise observance d'un patient peut constituer une contre-indication.

b) Préparation du receveur

La préparation du receveur est indispensable : elle comprend l'information du patient, l'étude de son dossier médical qui orientera le choix des examens complémentaires nécessaires.

(1) Information du patient

L'information donnée au patient doit être la plus objective possible vis à vis des possibilités de la transplantation (rein de donneur décédé, donneur vivant apparenté ou non), à leurs avantages (qualité de vie, liberté de se déplacer, de planifier une grossesse, prolongation de la survie) mais sans oublier les risques généraux (échec possible, complication des traitements immunosuppresseurs à court et long terme), ainsi que les risques plus spécifiques (risques de récurrence de la néphropathie initiale, mortalité et morbidité cardiovasculaires chez les patients les plus âgés).

Le néphrologue référent va apprécier les motivations du patient, son observance thérapeutique actuelle et évaluer avec le patient les bénéfices potentiels qu'apportera la transplantation par rapport à la dialyse, notamment en fonction de son âge et de ses conditions de vie. Enfin, les modalités d'attribution des organes seront expliquées, de même que la durée prévisible de l'attente.

(2) Etude du dossier médical

Le dossier médical de chaque patient est étudié soigneusement par l'équipe médicochirurgicale de transplantation pour définir :

- La nature de la maladie responsable de la maladie rénale chronique qui permet de prévoir un risque éventuel de récurrence sur le futur greffon ;
- L'état des voies excrétrices urinaires qui conditionne la technique d'implantation de l'uretère du greffon ;
- L'existence d'une coronaropathie ;
- L'existence et l'extension de l'athérome artériel périphérique, notamment sur les artères iliaques, favorisé par le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'insuffisance chronique ;

- Les ATCD de maladies infectieuses, notamment de tuberculose, infection des reins propres ;
- L'existence d'une hépatite B, C ou E (VHB, VHC, VHE) dont il faudra évaluer la sévérité par une méthode non invasive ou par une biopsie hépatique, et qui nécessitera éventuellement un traitement pendant la période de dialyse ;
- Les antécédents psychiatriques éventuels, en raison du risque de rechute ou d'aggravation ;
- Les antécédents gynécologiques et chirurgicaux ;
- Les allergies connues à des médicaments, aux antibiotiques ou au latex.

La connaissance de ces antécédents guidera le choix des examens complémentaires nécessaires pour préciser l'état urologique, cardiovasculaire, infectieux, digestif et immunologique du candidat à la transplantation (cf tableau 6).

Etat étudié	Examens
Cardiovasculaire	ECG Echographie cardiaque Scintigraphie myocardique ou échographie-dobutamine Coronarographie Echodoppler des axes artériels périphériques Tomodensitométrie sans injection des axes iliaques
Phosphocalcique et osseux	Calcémie Phosphatémie Phosphatases alcalines PTH Vitamines D
Infectieux	Examen ORL et stomatologique Sérologie VIH, HTLV, CMV, EBV, VHB, VHC, HHV-8 Toxoplasmose Syphilis.
Urologique	Cystographie (indiquée par l'urologue) PSA chez l'homme de plus de 50 ans
Digestif	Fibroscopie gastrique (si indication) Coloscopie (même rythme que la population générale)
Immunologique	Groupe sanguin ABO et recherche d'agglutinines irrégulières Groupe HLA-A, B, DR, DQ Recherche d'anticorps anti-HLA par lymphocytotoxicité et Luminex® Recherche d'anomalie du complément (si contexte évocateur)
Coagulation	Recherche d'un facteur de thrombophilie Exploration d'un éventuel syndrome des anti-phospholipides (si contexte évocateur)

Les examens cardiovasculaires sont particulièrement approfondis chez les sujets âgés de plus de 50 ans, diabétiques, ou athéromateux. Une scintigraphie myocardique d'effort, une échographie de stress voire une coronarographie peuvent être indiquées pour dépister et, si besoin, traiter une coronaropathie.

Un scanner abdominal sans injection (chez le patient de plus de 50 ans) est important pour rechercher la présence de calcifications de l'aorte, des artères iliaques ou des carotides, et en évaluer l'étendue ; il est indispensable à partir de l'âge de 50 ans et peut s'avérer également utile, quel que soit l'âge du patient, pour identifier d'éventuelles variantes anatomiques.

Un écho doppler des axes artériels complète l'exploration des axes vasculaires. Il pourra être nécessaire de chercher un avis chirurgical spécialisé pour discuter les modalités opératoires mais aussi d'éventuelles interventions chirurgicales préparatoires à la transplantation (cure d'un anévrisme de l'aorte, pontage artériel avant la transplantation, néphrectomie d'un rein polykistique...)

Un examen stomatologique et ORL est indispensable pour déceler un foyer infectieux latent, tel qu'une sinusite chronique ou une infection dentaire, qui devra être traité. Une coloscopie de dépistage sera effectuée au même rythme que dans la population générale.

La fibroscopie gastroduodénale à la recherche d'un ulcère gastroduodénale et d'une infection à *Helicobacter pylori* n'est pas systématique, mais doit être orientée par les signes cliniques.

Enfin, la sérologie des principaux virus sera toujours effectuée : cytomégalovirus (CMV), virus Epstein Barr(EBV), VIH 1 et VIH 2, virus T lymphotrope humain de type 1 et 2 (HTLV1 et 2), VHB et VHC, virus herpes humain 8 HHV-8, de même que les sérologies de la toxoplasmose et de la syphilis.

Les groupes érythrocytaires doivent être déterminés, la compatibilité dans le système ABO entre donneur et receveur décédé, tandis que le système rhésus n'intervient pas.

La détermination des groupes tissulaires d'histocompatibilité (groupe HLA [human leukocyte antigen] A, B DR et DQ), qui indique le degré de compatibilité entre donneur et receveur, est effectuée par les méthodes de biologie moléculaire. La recherche d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes du système HLA doit être effectuée systématiquement et régulièrement, tous les trois mois, chez tout patient en attente de transplantation. Ces anticorps se développent typiquement après un événement immunisant comme la grossesse, la transfusion sanguine ou une transplantation antérieure .

L'utilisation de techniques de dépistage très sensible a aussi montré la possibilité de porter des anticorps anti-HLA en l'absence d'évènement immunisant : on parle d'anticorps anti-HLA naturels.

La présence d'anticorps anti-HLA est susceptible de déclencher un rejet hyper aigu du greffon. Ces anticorps sont recherchés par différentes méthodes dont la sensibilité a

progressivement augmenté : lymphocytotoxicité, *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) et Luminex®. (cf Figure 29)

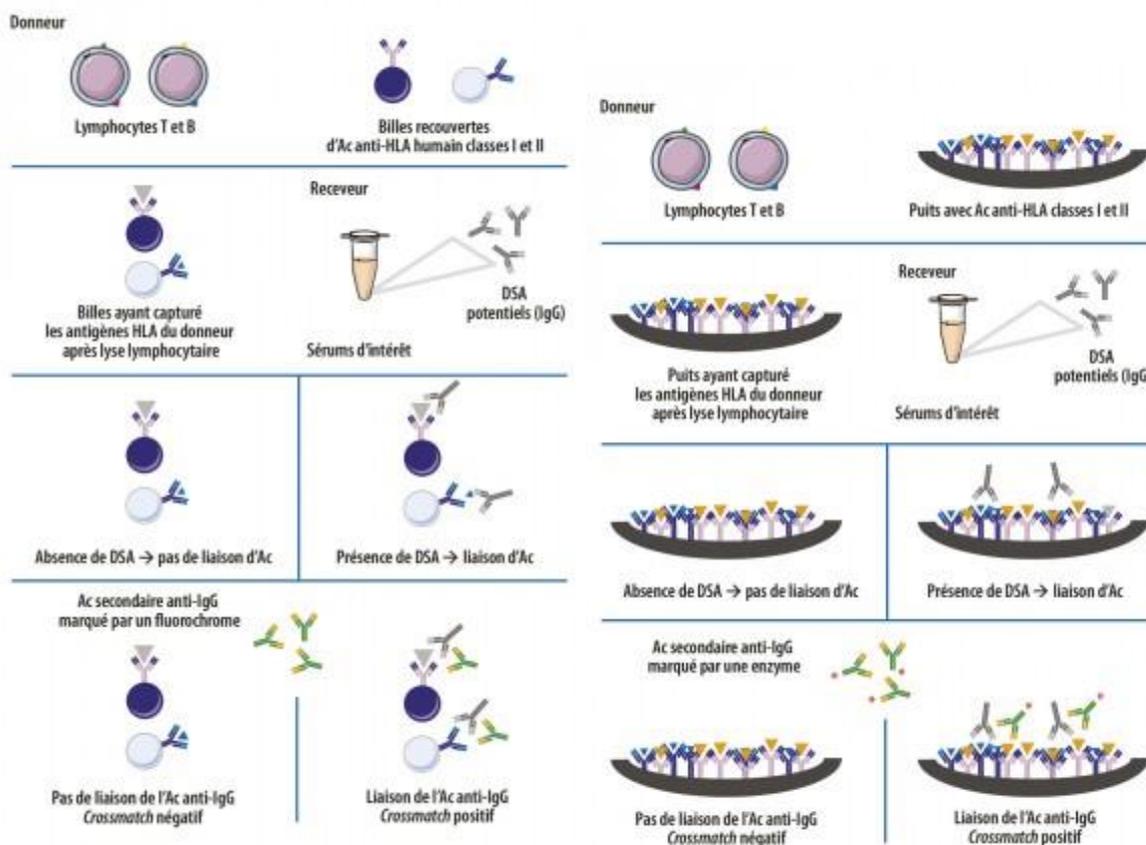


Figure 29: principe du crossmatch en technique LUMINEX (à gauche) et ELISA (à droite) (58)

Les patients possédant de tels anticorps dirigés contre une large partie d'un panel représentatif de la population sont dits « hyperimmunisés », ont plus de difficultés à trouver un donneur compatible, et peuvent faire l'objet d'une désensibilisation avant ou après la greffe et/ou bénéficier d'une priorisation à l'échelon national dans le but d'accroître le nombre de greffons compatibles.

En tout état de cause, il est indispensable de toujours faire précéder la transplantation d'une épreuve de cross-match par microlymphocytotoxicité (ou par cytométrie de flux en cas de donneur vivant), consistant à mettre en présence les Lc T et B du donneur et les sérums du receveur (le plus récent ainsi qu'un ou plusieurs sérums historiques), afin de détecter la présence d'une préimmunisation. (59–68)

c) Un don du vivant

Lorsque cette solution est possible, elle a pour avantages la meilleure qualité du greffon et la diminution du délai d'attente, la transplantation pouvant même être préemptive (sans avoir recours à la dialyse au préalable).

Les meilleurs résultats sont obtenus en cas de transplantation à l'aide d'un donneur vivant HLA identique (éventualité présente dans 25% des cas entre frères et sœurs).

Avant d'accepter un don du vivant, il convient d'informer parfaitement le futur donneur sur les risques de la procédure chirurgicale et la phase péri-opératoire. L'étape suivante consiste à s'assurer la présence de deux reins et de l'absence de toute néphropathie chez le donneur potentiel par des analyses confirmant l'absence de protéinurie et d'hématurie microscopique ainsi que la normalité de la fonction rénale. Une tomodensitométrie (TDM) rénale avec injection est nécessaire pour préciser la disposition des artères et des veines rénales, dont dépend le choix du rein qui sera utilisé pour la transplantation (à conditions anatomiques égales, le rein gauche est habituellement choisi).

La spontanéité et la sincérité de la motivation doivent être appréciées en particulier par un psychologue. Le futur donneur sera ensuite entendu par le « comité donneur vivant », le consentement étant enfin confirmé devant le juge du tribunal de grande instance.

d) *Transplantation*

(1) *Aspects chirurgicaux*

Le prélèvement des greffons rénaux et leur transplantation ne peuvent être effectués que dans des établissements habilités par le ministère de la santé (agences régionales de santé) par des équipes chirurgicales spécialisées et coordonnées.

(2) *Prélèvement du rein*

Il est possible de prélever un donneur qui est décédé suite à une déclaration de mort encéphalique et également lors un arrêt cardiaque. En France, seuls les donneurs répondant au stade I (personnes qui font un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée et pour lesquelles la mise en œuvre de gestes de réanimation de qualité, mise en œuvre moins de 30 minutes après l'arrêt cardiaque a échoué) et stade II (personne qui font un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique) de la classification de Maastricht peuvent être considérés.

Une extension aux personnes pour lesquelles une décision d'un arrêt de soins en réanimation est prise en raison de leur pronostic (Stade III de Maastricht) est autorisée depuis 2014. Ce type de prélèvement est effectué dans des conditions très strictes (le temps de « no flow » devant être précisément connu). Les organes peuvent être perfusés soit par l'utilisation de sondes à double ballonnet soit par un dispositif d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO).

(3) *Modalités d'attribution*

Les groupes sanguins et tissulaires du donneur sont déterminés dans un laboratoire d'histocompatibilité agréé, qui transmet les résultats à l'agence de la biomédecine. Les receveurs les plus compatibles sont alors identifiés sur la liste d'attente à l'aide d'un score qui fait intervenir plusieurs critères :

- le temps d'attente sur la liste ;
- le degré de comptabilité HLA ;
- l'absence d'une différence d'âge supérieur à 15 ans entre donneur et receveur ;

- un index de facilité d'accès à la greffe (FAG).

Les règles d'attribution des reins sont définies dans la loi et peuvent varier d'une région à l'autre, mais le principe du score est national. Une fois que le rein a été attribué à un patient, le médecin responsable du centre de dialyse de ce patient est averti, de manière à confirmer qu'il n'existe pas de contre-indication médicale à la greffe, notamment une infection.

Un Cross-match est toujours effectué par le laboratoire d'histocompatibilité, qui dispose en sérothèque d'une réserve de tous les prélèvements de sérum des patients placés sur la liste d'attente. Si le cross-match s'avère positif sur le sérum le plus récent, il faut obligatoirement renoncer à la transplantation et choisir un autre receveur. Ce fait doit être expliqué au patient lors des consultations de pré transplantation, de manière à ce qu'il soit averti qu'un appel en vue de transplantation n'aboutira pas toujours à la réalisation de la greffe si les conditions optimales ne sont pas toutes réunies.

(4) Modalités pratiques du prélèvement

Lorsque le prélèvement est effectué chez un donneur en état de mort encéphalique, il s'intègre généralement dans le cadre d'un prélèvement multi organes.

Le rein, une fois prélevé, est soit immédiatement stocké par une solution réfrigérée à 4°C (Euro-collins®, Celsior®, Viaspan® et IGL®), soit perfusé grâce à une machine de perfusion, pulsatile ou non, qui permet en outre de vérifier l'état des résistances vasculaires et donc d'éliminer les greffons à très haut risque de non-reprise de fonction.

Lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant, soit une équipe chirurgicale prélève le rein tandis qu'une autre équipe prépare le receveur, soit le même chirurgien effectue successivement le prélèvement puis la transplantation. Le délai d'ischémie du greffon est ainsi en règle très court (inférieur à trois heures), si bien que la reprise de diurèse et celle de fonction du greffon sont immédiates et les complications réduites au minimum.

(5) Préparation du greffon

La 1^{er} phase de la transplantation est réalisée ex vivo et représente la préparation du greffon. Elle se fait stérilement au bloc opératoire dans le site greffeur juste avant la greffe. Elle peut contre indiquer la greffe si elle révèle des anomalies compatibles avec une greffe de qualité (tumeur passée inaperçue ou anomalie vasculaire ou rein trop détérioré).

Dans un premier temps, le greffon est perfusé par du produit de préservation à 4°C dans l'artère rénale. Puis il est débarrassé de toute la graisse périnéale pour libérer le parenchyme du rein.

Le pédicule est ensuite disséqué, et la veine et l'artère principales sont libérées. A droite la veine rénale qui est anatomiquement courte, doit être allongée en utilisant le patch de veine cave toujours prélevé simultanément à la veine. A gauche, la veine rénale est anatomiquement longue, et il n'est pas utile de l'allonger.

A droite comme à gauche, l'artère rénale est prélevée avec le segment aortique attenant à l'ostium.

La dernière partie consiste à libérer l'uretère en épargnant le tissu péri-urétéral et toute la graisse autour du bassinet pour préserver la vascularisation.

Une fois préparé, le rein est prêt à être greffé. Il peut être souhaitable de vérifier la qualité du tissu rénal par une biopsie effectuée au pôle inférieur dans la partie corticale. En cas de greffon provenant d'un donneur à risque, la biopsie peut être lue et examinée en urgence pour confirmer la possibilité de greffer.

(6) Implantation du greffon

Les paramètres à considérer pour décider des modalités d'implantation du greffon sont à la fois ceux en rapport avec le patient (nombre de greffe préalables, conformation du patient, ACTD et état cardiovasculaires, existence d'une uropathie malformative) et ceux en rapport avec le greffon (taille du greffon, longueur veineuse, reconstruction artérielle, qualité du patch aortique).

En cas de première greffe, on choisit le plus souvent une implantation en fosse iliaque droite, étant donné l'axe vasculaire iliaque est moins profond et donc plus accessible à droite. Les reins défaillants restent en place (cf. Figure 30).

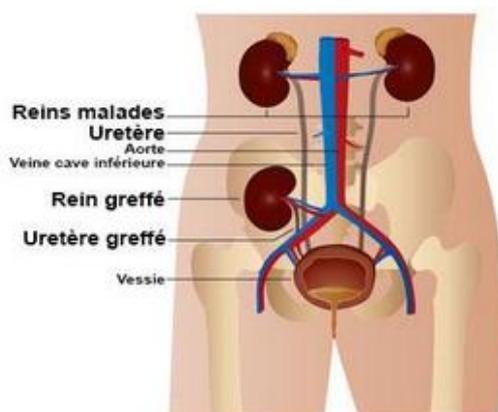


Figure 30: emplacement du greffon lors de la greffe rénale (69)

La veine iliaque primitive n'est pas ou peu accessible à gauche. Certains choisissent néanmoins de greffer les reins droits à gauche et vice et versa pour éviter que les vaisseaux ne se croisent et pour garder la voie excrétrice en avant du hile.

L'incision est une voie iliaque extra péritonéale. La dissection des vaisseaux est la première étape de l'intervention. Le rein est ensuite placé dans la situation la plus naturelle pour un bon positionnement des vaisseaux. Selon leur disposition et la présence possible de calcifications artérielles, l'anastomose artérielle est faite à un niveau variable sur l'artère iliaque primitive ou externe du receveur. La veine rénale est abouchée par anastomose terminolatérale à la veine iliaque du receveur. L'anastomose artérielle est confectionnée ensuite. Selon la longueur des vaisseaux et la présence éventuelle d'athérome chez le receveur, l'artère rénale du greffon est abouchée par anastomose latérotérminale à l'artère iliaque primitive ou externe, ou par anastomose terminotérminale à l'artère hypogastrique. Après vérification de l'étanchéité des anastomoses, les clamps sont lâchés, et le rein

se vascularise. Sont notées la qualité et l'homogénéité de la revascularisation et la fermeté du greffon.

La technique de réimplantation de l'uretère du greffon varie en fonction de l'équipe chirurgicale, des ATCD urologiques, des anomalies du bas appareil ou de l'existence d'un reflux vésico urétéral. Le plus souvent, l'uretère est réimplanté dans la vessie grâce à un montage anti reflux type *Campos Freire* tandis qu'une sonde en double J est laissée en place.

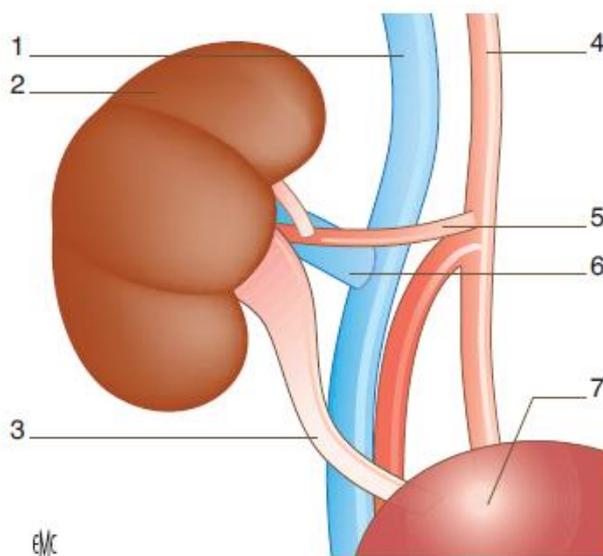


Figure 31: schéma du rein transplanté dans la fosse iliaque droite (70)

1. Veine iliaque primitive ; 2. Greffon ; 3. Uretère du greffon ; 4. Artère iliaque primitive ; 5. Artère du greffon ; 6. Veine du greffon ; 7. Vessie

Le traitement immunosuppresseur est débuté avant la transplantation, par voie intraveineuse. Dès que les anastomoses vasculaires sont effectuées, le patient reçoit un remplissage vasculaire abondant associé à une injection de furosémide au moment du déclampage en cas de transplantation avec le rein d'un donneur décédé, de manière à favoriser une reprise rapide de la diurèse.

La durée d'intervention est de deux à trois heures. Une antibiothérapie prophylactique est administrée avant l'incision de la peau : cette mesure a permis de réduire considérablement les complications postopératoires liées aux infections de paroi.

e) *Après transplantation : évolution initiale*

Dans la plupart des cas, la reprise de la diurèse et celle de la fonction du greffon sont immédiates. Le lever est possible dès le 2^{ème} jour, ainsi que la reprise de l'alimentation ; les drains aspiratifs sont retirés dès que leur débit est inférieur à 50cc par jour ; la sonde vésicale est retirée vers le 5^{ème} jour en cas d'anastomose urétéro vésicale ou plus tôt en cas d'anastomose utéro-urétérale. Le patient peut quitter l'hôpital après environ deux à trois semaines.

Le patient sera soumis à une surveillance médicale très régulière, avec des analyses une ou deux fois par semaine pendant les trois premiers mois, puis à un intervalle de temps de plus en plus espacés. Cette surveillance médicale rigoureuse permet un

diagnostic précoce et précis des multiples complications qui peuvent survenir à court, moyen et long terme post greffe et de les traiter rapidement.

(1) Les complications chirurgicales

Les complications chirurgicales surviennent le plus souvent dès les 1^{er} jours post greffe et sont diagnostiquées par l'examen clinique (douleurs locales anormalement sévères, aspect de la cicatrice, volume de déglobulisation, ionogramme du liquide de drainage à la recherche de contamination par de l'urine) et par les examens radiologiques (echodoppler et scanner du greffon).

Le saignement post opératoire est facilité par les troubles de coagulation de l'insuffisance rénale et par les thérapeutiques antiagrégants ou anticoagulantes des patients. En cas de saignement peropératoire, il faut s'assurer de l'étanchéité des anastomoses vasculaires. (71)

Les principales complications chirurgicales sont :

- Thrombose de l'artère du greffon ;
- Thrombose d'une branche artérielle du greffon responsable d'un infarctus rénal localisé ;
- Thrombose de la veine du greffon ;
- Sténose de l'artère du greffon ;
- Saignement responsable d'hématome périgreffon ;
- Sténose de l'anastomose urinaire ;
- Fistule urinaire responsable d'urinome ;
- Lymphocèle ;
- Infection du site opératoire ;
- Infection de paroi ;
- Eventration.

(2) Complications médicales des premiers mois

Dans un certain nombre de cas, la reprise de la diurèse et celle de la fonction rénale ne sont pas immédiates. Une anurie ou une oligurie peut apparaître après plusieurs jours post greffe, du fait d'une nécrose tubulaire qui se produit, notamment, en cas d'ischémie froide prolongée du rein transplanté. Cette insuffisance rénale aigue temporaire nécessite la poursuite des séances de dialyse jusqu'au retour de la diurèse puis de la fonction. L'incidence de reprise retardée de fonction varie entre 25 et 50% des transplantations avec donneurs décédés. Cette tubulopathie initiale doit être distinguée des autres causes d'insuffisance rénale aigue tenant, notamment, à une complication urologique, vasculaire ou à un rejet aigu. Le diagnostic de reprise retardée de fonction est donc établi après avoir confirmé l'absence de complication vasculaire ou obstructive sur les voies urinaires par la réalisation d'un écho doppler du greffon. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence à la biopsie du greffon de lésions de nécrose tubulaire aigue. Cette biopsie n'est cependant en règle réalisée que vers la 2^{ème} semaine de greffe devant l'absence total de signe de reprise de diurèse (elle pourra être réalisé plus tôt chez un patient à haut risque de complication immunologique pour éliminer un rejet aigu sous-jacent).

Les facteurs de risque de reprises retardées de fonction sont multiples. Si la durée de l'ischémie froide et la qualité du donneur sont des éléments déterminants, de multiples autres paramètres ont été statistiquement associés au risque de reprise retardée de fonction comme le syndrome de mort encéphalique, la difficulté de la réanimation du donneur, une insuffisance rénale aiguë chez le donneur, le poids du receveur et son indice de masse corporelle (IMC).

(3) Insuffisance rénale aiguë du greffon

L'insuffisance rénale aiguë après transplantation rénale est une complication redoutable mettant en jeu la survie du greffon. En plus des étiologies générales, il existe des causes d'IRA spécifiques au greffon qui varient selon le délai post-transplantation rénale (Cf Figure 32).

Comme devant toute insuffisance rénale aiguë, la première étape consiste à éliminer une cause vasculaire ou obstructive par l'écho doppler du greffon et une cause fonctionnelle par l'anamnèse et l'examen clinique.

La seconde étape consiste à éliminer l'hypothèse d'une néphrotoxicité aiguë des inhibiteurs de la calcineurine par le dosage des concentrations sanguines de tacrolimus ou de ciclosporine.

Après avoir écarté une cause obstructive, fonctionnelle ou toxique, la biopsie du greffon va permettre de confirmer le rejet du greffon rénal. La biopsie va caractériser le type de rejet, humoral ou cellulaire :

- Le rejet aigu humoral est dû à l'agression de l'endothélium du greffon par un anticorps reconnaissant spécifiquement un antigène du donneur. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un anticorps anti-HLA spécifique du donneur (ou DSA : donor specific antibody).
 - La présence de DSA préformés (c'est-à-dire présents avant la greffe) est responsable de rejet hyperaigu du rein transplanté, qui survient dès les minutes suivant le déclampage artériel, le rein devient mou et de couleur aubergine, avec des taches violettes à sa surface. Il n'y a pas d'autre solution que de détransplanter le greffon rénal.
 - Un rejet hyperaigu retardé peut survenir dans les dix jours suivants la transplantation. Il se traduit par les mêmes symptômes (persistance de l'anurie ou anurie brutale) et correspond typiquement à la réapparition de DSA. La biopsie permet de le diagnostiquer et de débiter au plus vite un traitement à forte doses de stéroïdes, des immunoglobulines polyvalentes, et éventuellement un anticorps monoclonal anti-CD20.

Si la survenue d'un rejet aigu humoral est rare au cours de la première année chez un patient non porteur de DSA, son incidence peut aller jusqu'à 50% à un an chez les patients à très haut risque humoral, porteurs de DSA à forte concentration.

- Le rejet aigu cellulaire du transplant est lié à l'invasion du greffon par les lymphocytes du receveur. Il survient typiquement dans les trois premiers mois

post-transplantation et entraîne une altération rapide de la fonction du greffon, c'est-à-dire une élévation de la créatininémie. Il peut être accompagné d'une augmentation de volume du rein transplanté, une fièvre, une diminution de la diurèse et augmentation de la pression artérielle. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale qui montrera une infiltration interstitielle de cellules mononuclées, des lésions de tubulite (infiltration de cellules mononuclées entre les cellules tubulaires) et éventuellement des lésions d'artérite intinale. Il convient d'instaurer un traitement immédiat, qui repose sur l'utilisation des corticostéroïdes à forte doses, sous forme de perfusions IV.

- Une insuffisance rénale aigue du greffon peut également être d'origine infectieuse, une néphropathie associée aux polyomavirus. Elle affecte 1 à 8 % des patients et conduit à la perte du greffon chez 45% à 80 % des sujets infectés. La plupart des cas de néphropathies associés aux polyomavirus sont dus au polyomavirus hominis type 1 ou virus BK dans un contexte de forte immunosuppression, la majorité des cas rapportés survenant chez des patients sous trithérapie immunosuppressive. La majorité des cas de néphropathie à virus BK surviennent dans la première année de greffe. Dans la mesure où la réplication virale de polyomavirus peut être contrôlée en réduisant l'immunosuppression et que le taux de succès de cette intervention est d'autant plus grand que le diagnostic est précoce, il est recommandé de surveiller la réplication virale de façon régulière. Le traitement repose sur la baisse de l'immunosuppression.

D'autres virus, beaucoup plus rares, peuvent être responsables d'une néphropathie virale et d'une insuffisance rénale aigue du greffon au cours de la première année post greffe (virus BK, virus JC, CMV, adénovirus).

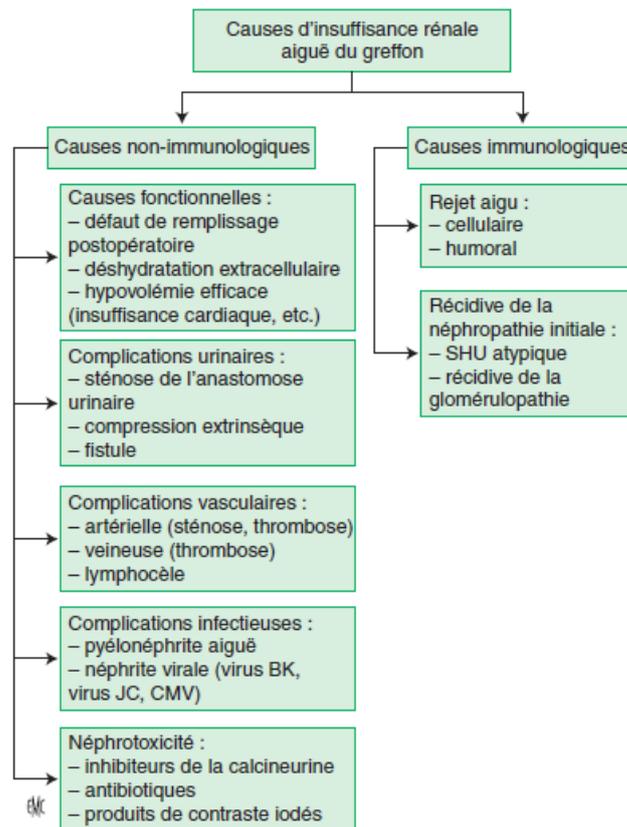


Figure 32: Causes d'insuffisance rénale aiguë du greffon (70)
SHU: syndrome hémolytique et urémique; CMV: cytomégalovirus

f) Modalités de surveillance post transplantation

(1) Méthodes de surveillance du greffon rénal

(a) Evaluation de la fonction du greffon

L'évaluation de la fonction du greffon est l'estimation du DFG. A l'heure actuelle la formule MDRD semble demeurer le meilleur moyen d'estimer le DFG dans la population des patients transplantés. Les recommandations françaises sont de mesurer la créatininémie et d'estimer le DFG à chaque consultation.

(b) Evaluation de la structure du greffon : la biopsie

L'examen de référence pour évaluer le statut du greffon rénal demeure la biopsie du greffon.

(i) Indication des biopsies du greffon rénal

On distingue les biopsies systématiques (ou de dépistage ou de surveillance ou protocolaires) et les biopsies d'indication (ou biopsies pour causes).

- On distingue parmi les biopsies systématiques :
 - Les biopsies réalisées le jour de la transplantation : pendant la préparation du greffon (biopsie préimplantatoire) ou immédiatement après le déclampage (biopsie de déclampage). Elles s'assurent de la

qualité du greffon et servent de référence pour interpréter les lésions observées sur les biopsies post transplantation

- Les biopsies effectuées après la greffe : biopsies de dépistage, systématiques, de protocole ou de surveillance, permettent de diagnostiquer des lésions qui ne se sont pas encore traduites par une détérioration de la fonction du greffon dites lésions infracliniques.
- Les biopsies d'indication ou biopsies pour cause sont réalisés devant un événement clinique, à l'occasion d'une non fonction initiale persistante, d'une insuffisance rénale aigue, lors de l'apparition d'une protéinurie ou enfin pour déterminer la ou les causes d'une dysfonction chronique du greffon.

(ii) Modalités de la biopsie

La biopsie du greffon est dans la grande majorité des cas réalisée par voie percutanée et peut être réalisé en hospitalisation de jour. Elle est effectuée après repérage échographique. L'aiguille à biopsie est alors placée à la surface du greffon, à 45-60° et le système de prélèvement automatique est déclenché. Un fragment est prélevé sur le greffon. En fonction du nombre de fragments désirés, l'opération peut être répétée.

Lorsque la voie percutanée est impossible techniquement ou contre-indiquée, la voie chirurgicale est préférée. La biopsie est dans ce cas réalisée sous contrôle de la vue par reprise de l'incision initiale. Elle peut être pratiquée au bistouri ou à l'aiguille.

Une troisième approche, la biopsie par voie endovasculaire, constitue de plus en plus une alternative préférée à la voie chirurgicale, par exemple en cas d'interposition digestive entre la peau et le greffon, rendant impossible la voie percutanée.

(iii) Complications et contre-indication de la biopsie du greffon

Les contre-indications à la biopsie rénale du transplant sont moins nombreuses que celles appliquées aux reins natifs.

Les complications mineures sont l'hématurie macroscopique et la fistule artérioveineuse. Les complications graves sont l'hématurie macroscopique avec insuffisance rénale aigue obstructive, l'hématome rétropéritonéal, la fistule artérioveineuse massive imposant l'embolisation, voire la néphrectomie d'hémostase.

(c) Evaluation de l'anatomie du greffon

A la phase initiale de la transplantation, une complication chirurgicale (thrombose artérielle ou veineuse, urinome, lymphocèle, dilatation des cavités pyélocalicelles, etc.) ou une sténose artérielle rénale est recherché par l'échographie couplée au Doppler du greffon.

Le scanner est très performant pour localiser un hématome de la loge de transplantation.

L'IRM du greffon évalue le degré de vascularisation du greffon (recherche et évaluation d'un infarctus partiel ou d'une nécrose corticale) ; les séquences d'uro-IRM permettent de compléter l'exploitation d'un mécanisme obstructif ou d'une fistule sur les voies urinaires, et les séquences d'angio-IRM peuvent compléter l'analyse d'une sténose artérielle du greffon.

(2) Suivi immunologique de la greffe

L'apparition de DSA constitue un signe d'alerte d'apparition de rejet aigu ou chronique humoral. La recherche d'anticorps anti-HLA (classes I et II) est recommandée une fois par an.

(3) Surveillance du patient transplanté

Le suivi post-transplantation repose sur le suivi médical global du patient et le suivi des complications de l'immunosuppression.

Une partie de la surveillance porte sur le suivi des comorbidités du patient transplanté et des conséquences de l'insuffisance rénale chronique. Le médecin référent devra coordonner cette prise en charge multidisciplinaire.

Le risque cardiovasculaire élevé des patients transplantés (risques de survenue d'un événement coronarien dans les dix ans supérieur ou égal à 20%), du fait de l'association aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques, du risque lié à l'insuffisance rénale, et du risque lié au traitement immunosuppresseur, rend particulièrement important le suivi cardiologique et la gestion optimisée des facteurs de risque cardiovasculaire.

Cette prévention du risque cardiovasculaire du patient transplanté passera par :

- Le contrôle de HTA, réévaluée à chaque consultation. L'objectif sera une PA inférieure à 130/80 mmHg, la PA étant, idéalement évaluée en automesure ;
- Le dépistage des anomalies glucidiques, recherchées à chaque consultation, et le contrôle du diabète, particulièrement fréquent après transplantation.
- Le contrôle de la dyslipidémie, réévalué tous les 6 mois selon les recommandations françaises, avec un objectif en LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l alors que les recommandations les plus récentes des KDIGO (kidney disease : improving global outcomes) suggèrent la prescription d'une statine à tous les transplantés sans monitoring du LDL-cholestérol.
- La prise en charge diététique de la surcharge pondérale (IMC>25)
- La recherche et le suivi d'une hypertrophie ventriculaire G
- La fermeture de la fistule artériovasculaire à débit élevé en cas de retentissement cardiaque ;
- La reprise progressive d'une activité physique ;
- L'introduction d'aspirine chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ;
- L'éradication du tabac ;
- Un suivi cardiologique annuel qui comportera la réalisation d'une consultation, d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie

Les anomalies phosphocalciques et la pathologie osseuse du transplanté sont complexes et multifonctionnelles en fonction de l'état osseux antérieur (hyperparathyroïdie secondaire, ostéodystrophie rénale), du degré de fonction rénale et de l'immunosuppression et, en particulier, de l'exposition prolongée aux corticoïdes. Le risque de fracture est élevée chez le transplanté.

Les recommandations de la HAS de 2007 ont rappelé les règles de surveillance phosphocalcique et osseuse des patients greffés qui doivent comporter :

- Mesure de la taille une fois par an, à comparer à la taille mesurée avant transplantation ;
- Calcémie et phosphatémie à chaque consultation ;
- Dosage sérique de vitamine D et de parathormone à trois mois et un an post-transplantation puis une fois par an ;
- Densitométrie osseuse dans les six mois qui suivent la transplantation puis tous les 2 ans, ou plus souvent en cas de TT d'une ostéopénie.
- IRM au moindre doute d'ostéonécrose, notamment des têtes fémorales, associée à la corticothérapie.

(4) Suivi du traitement immunosuppresseur

Les protocoles d'immunosuppression diffèrent en fonction du risque immunologique, du statut du donneur, du patient, d'éventuels effets secondaires, des choix spécifiques de l'équipe de greffe.

Le suivi pharmacologique tient une place importante au cours des premiers mois post-transplantation. Ce suivi est nécessaire pour les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et pour les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) caractérisés par une fenêtre thérapeutique étroite et par une forte variabilité interindividuelle du métabolisme. Ces molécules étant métabolisées par les cytochromes de la sous-famille 3A, ils sont aussi très sensibles aux interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP3A4.

Le suivi des concentrations de ces molécules est recommandé systématiquement à chaque consultation, et également en cas de changement de posologie ou en cas d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier leur concentration sanguine.

Chaque consultation sera l'occasion d'une recherche systématique des symptômes et des signes cliniques évoquant les effets indésirables des immunosuppresseurs.

La non-observance des mesures thérapeutiques et du suivi rigoureux posent un problème important. La non-observance peut être révélée par un accident immunologique tardif ou par des concentrations sanguines des immunosuppresseurs inadaptées ou variables. La non-observance augmente de trois à cinq fois le risque de perte tardive de greffon. Une évaluation systématique et répétée de l'observance thérapeutique est recommandée.

Des programmes d'éducation thérapeutique et leur suivi au long cours sont mis en place dans un objectif de prévention.

(a) Suivi des complications de l'immunosuppression

Le suivi post-transplantation permet de prévenir et dépister les complications de l'immunosuppression que constituent les infections et le surrisque de cancers, en particulier viro-induits.

Dans le contexte du risque infectieux du patient transplanté, les recommandations imposent le suivi de quatre affections virales : le CMV, le virus BK, les hépatites virales et l'EBV.

Malgré les traitements préventifs, les infections ou les maladies à CMV restent d'une grande fréquence. La recherche d'une réplication virale par PCR est l'examen de référence qui devra être réalisé en cas de suspicion de maladie à CMV (fièvre, leucopénie, atteinte viscérale notamment hépatique ou colique). La PCR est également recommandée pour s'assurer de l'efficacité du traitement en cas de maladie à CMV.

Le dépistage d'infection à virus BK réalisé par PCR est nécessaire au cours de la première année après la transplantation.

Dans ce contexte, les recommandations de 2007 de la HAS semblent insuffisantes, les KDIGO suggérant une PCR sanguine mensuelle pendant les trois à six premiers mois, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin de la 1^{ère} année, à chaque fois qu'il existe une augmentation de créatininémie inexpliquée et après le traitement d'un rejet aigu (Cf Figure 33).

Au sujet de l'hépatite B, les transplantés rénaux doivent garder en permanence une immunité anti-HBs efficace. Il est recommandé une surveillance de la concentration d'anticorps anti-HBs une fois par an. En cas de concentration inférieure d'anticorps à 10mUI/ml, un rappel vaccinal ou une nouvelle vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandé. En cas d'antigénémie HBs positive et en présence d'une réplication virale, un traitement sera débuté et son efficacité sera évaluée par la réalisation d'une charge virale tous les trois mois (KDIGO). En cas d'hépatite chronique liée au VHB, une recherche annuelle des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire est recommandée.

S'il est recommandé de traiter systématiquement toute hépatite C avant transplantation, l'infection par le VHC n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale. En revanche, après la greffe, ces patients devront avoir un bilan hépatique (mensuellement pendant les six premiers mois puis tous les trois à six mois selon les recommandations KDIGO), une échographie hépatique annuelle (recherche de signes de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire), ainsi que les signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC (recherche d'une cryoglobulinémie, d'une vascularite, d'un syndrome glomérulaire nécessitant une biopsie rénale).

L'hépatite E est une individualisation récente. Une PCR quantitative doit être réalisée en cas de séroconversion ou hépatite non expliquée. On recommande un suivi de la charge virale de l'EBV tous les trois mois pendant la première année ou en cas de signes cliniques évocateurs chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un

transplant EBV séropositif, compte tenu du risque de primo-infection par EBV et de syndrome lymphoprolifératif.

Dans le contexte du risque tumoral du transplanté, les règles générales de dépistage et de diagnostic précoce définies pour la population générale doivent être appliquées avec une rigueur particulière. Certains types de tumeur méritent cependant une approche spécifique dans cette population en raison de leur fréquence et/ou de leur gravité.

La très grande fréquence des cancers cutanéomuqueux (éventuellement liés au papillomavirus ou au HHV_8 pour la maladie de Kaposi) impose une surveillance au minimum annuelle par un dermatologue, en plus des mesures de prévention indispensables.

La prévention des syndromes lymphoprolifératifs passe par la surveillance de la charge virale EBV dans les configurations D+/R-

Mentionnons la surveillance des cancers des reins natifs, volontiers asymptomatiques sur des reins non fonctionnels. Le dépistage des cancers des voies urinaires passera par la réalisation d'une échographie annuelle de dépistage du transplant et des reins propres.

Par ailleurs, la survenue d'une hématurie macroscopique impose la réalisation d'une cystoscopie et d'un examen tomodensitométrie des reins et des voies urinaires.

(5) Calendrier de suivi

La fréquence des consultations est hebdomadaire pendant les trois premiers mois de transplantation. Puis une fois toutes les deux semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois post transplantation ; puis une fois par mois du 7^{ème} au 12^{ème} mois post transplantation. Puis une fois tous les 4 mois après la première année post-transplantation. Une consultation annuelle au minimum devant avoir lieu systématiquement dans le centre référent de transplantation.

Si les premiers mois de greffe sont essentiellement effectués sous le contrôle du centre de transplantation, la surveillance ultérieure peut être réalisée de façon partagée entre le centre de transplantation et les différents médecins impliqués dans la surveillance du patient.

La prise en charge du transplanté est une prise en charge médicale globale, intégrant l'ensemble des comorbidités, antérieurs à la greffe, mais aussi la prévention et le traitement des complications de la transplantation.

C'est au prix de ce suivi, qui doit être d'une extrême rigueur, que le résultat de la transplantation est favorable dans la grande majorité des cas (survie du greffon de plus de 90% à un an et de 70% à dix ans) et que la plupart des complications peuvent être surmontées grâce à un traitement approprié et rapide.

Les receveurs sont maintenant de plus en plus âgés, arrivant à la greffe avec de plus en plus de comorbidités en particulier cardiovasculaires voire tumorales. La prise en compte précoce et attentive des facteurs d'athérosclérose, des complications vasculaires déjà installées (artérite des membres inférieurs, coronaropathie) la

prévention et le traitement des complications néoplasiques prend donc maintenant une place encore plus grande.

Suivi	4 à 6 premiers mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
Surveillance clinique			
Examen clinique, pression artérielle, indice de masse corporelle, effets indésirables et observance des immunosuppresseurs	1 fois/1-2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1-4 mois
Mesure de la taille	1 fois/an		
Examen cutanéomuqueux	1 fois/an en l'absence d'antécédent néoplasique cutané Tous les 3 à 6 mois en cas d'antécédent néoplasique cutané		
Suivi cardiologique (incluant ECG et échocardiographie)	Annuellement (la nécessité et la fréquence d'exams complémentaires-test d'effort, Doppler de l'aorte, des troncs supra-aortiques et des artères des membres inférieurs-seront appréciées par le cardiologue)		
Surveillance biologique			
NFS, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, calcémie, phosphatémie, bilan hépatique, créatininémie et estimation du DFG, protéinurie, bandelette urinaire et ECBU si positif	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
Suivi pharmacologique des immunosuppresseurs	1 fois/1 à 2 semaines	1 fois/mois	1 fois/1 à 4 mois
HbA1c	En cas d'adaptation posologique, de risque d'interaction ou de dégradation de fonction du greffon À J0, 3 mois puis annuellement ou 4 fois/an chez le diabétique		
Bilan lipidique	Tous les 6 mois		
Uricémie	1 fois/an		
Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou signes biologiques évocateurs		
Dosage de la vitamine 25(OH)D et PTH	À 3 mois	À 12 mois	1 fois/an
Anticorps anti-HLA	Fréquence à adapter au degré de dysfonction rénale		
PCR CMV	1 fois/an, en cas de rejet, après le traitement d'un rejet aigu humoral, en cas de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant		
PCR virus BK sanguine	1 fois/mois	Tous les 3 mois	1 fois/an pendant 2 ans (?)
PCR EBV	1 fois/3 mois chez les D+/R-		
Anticorps anti-Hbs	1 fois/an		
PCR VHB	Tous les 3 mois en cas d'hépatite chronique B traitée		
TP, alfa-fœtoprotéine	1 fois/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
Surveillance histologique			
Biopsie du greffon	En cas d'altération inexpliquée de la fonction rénale ou d'apparition ou d'aggravation de protéinurie		
Suivi radiologique			
Échographie et Doppler du greffon	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle		
Échographie de l'appareil urinaire (reins natifs et greffon)	1 fois/an, et en cas d'hématurie micro- ou macroscopique (dans ce cas couplé à d'autres examens : scanner, cystoscopie, etc.)		
Ostéodensitométrie	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans		
Échographie du fote	1 fois/an en cas d'hépatite chronique B ou C		
Scanner du thorax « basse intensité »	1 fois/an en cas de tabagisme		

ECG : électrocardiogramme; NFS : numération formule sanguine; DFG : débit de filtration glomérulaire; ECBU : examen cyto bactériologique des urines; PTH : parathormone; HLA : human leukocyte antigen; PCR : polymérase chainé reaction; CMV : cytomegalovirus; EBV : virus d'Epstein-Barr; VHB : virus de l'hépatite B; TP : taux de prothrombine.

Figure 33: schéma de surveillance du patient transplanté, inspiré des recommandations françaises de la HAS de 2007, des KDIGO de 2010

(72-77)

III. Les immunosuppresseurs de la transplantation rénale

Dans la transplantation d'organe, les réponses immunitaires dirigées contre les greffons sont un obstacle à la réussite de la transplantation, cela contraint le patient à prendre un traitement immunosuppresseur quotidien.

L'objectif thérapeutique en transplantation est le contrôle de la réponse immunitaire du receveur pour éviter le phénomène de rejet.

Nous verrons dans cette partie les mécanismes immunitaires liés à la présence du greffon chez le receveur puis les principaux médicaments immunosuppresseurs seront détaillés.

A. Immunologie de la transplantation

1. Réponses immunitaires contre les cellules du greffon

Les antigènes qui marquent les greffons comme étranger peuvent être exprimés par tous les types cellulaires greffés d'un individu à un autre.

Le rejet se caractérise par des réactions inflammatoires qui altèrent le tissu transplanté. Les études ont établi que le rejet de greffes reposait sur un phénomène immunologique. On a comme preuve :

- Une exposition antérieure aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du donneur accélère le rejet de la greffe.
- La capacité de rejeter rapidement un greffon peut être transférée à un individu naif par des lymphocytes d'un individu sensibilisé.
- Une déplétion ou une inactivation des lymphocytes T par des médicaments ou anticorps inhibe le rejet de greffe.

On en conclue que les 2 propriétés essentielles de l'immunité acquise, la mémoire et la spécificité, caractérisent le rejet de greffe. Des lymphocytes sont impliqués dans le rejet de greffe. Et le rejet de greffe requiert des lymphocytes T.

Les gènes qui contribuent le plus au rejet de greffes ont été dénommés gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les transplantations sont généralement réalisées entre deux individus allogéniques (qui sont d'une espèce non cosanguine et par conséquent qui diffèrent l'un de l'autre, à l'exception des vrais jumeaux). Les greffons sont appelés allogreffe, les cibles du rejet sont les alloantigènes, tandis que les anticorps et les lymphocytes T qui réagissent contre ces antigènes sont qualifiés d'alloréactifs.

a) *Antigènes de transplantation*

Les antigènes des allogreffes sont des protéines codées dans le CMH, ils constituent les principales cibles du rejet. Le CMH humain est constitué par le complexe des antigènes leucocytaires humains (human leukocyte antigen, HLA). La fonction physiologique des molécules du CMH est de présenter des antigènes peptidiques afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

Toute personne exprime 6 allèles du CMH de classe I (un allèle HLA-A, B et C provenant de chaque parent) et plus de 8 allèles du CMH de classe II (un allèle HLA-DQ et HLA-DP et un ou deux HLA-DR provenant de chaque parent et certaines combinaisons de ces allèles). Les gènes codant le CMH sont hautement polymorphes, avec plus de 12000 allèles HLA parmi tous les humains codant environ 2800 protéines HLA-A, 3500 protéines HLA-B et 2500 protéines HLA-C, 1800 protéines DR beta, 800 protéines DQ beta et 700 protéines DQ beta.

Chaque individu exprime très probablement plusieurs protéines HLA différentes de celles d'un autre individu et cette combinaison est considérée comme étrangère par le système immunitaire d'un autre individu (sauf pour le cas de jumeaux homozygote). Les allèles peuvent être hérités et exprimés dans n'importe quelle combinaison. Les locus HLA sont hérités comme un bloc, les membres d'une même fratrie peuvent partager les mêmes allèles du CMH à 25%.

La réponse aux antigènes allogéniques du CMH sur les cellules d'un autre individu est une réaction immunitaire très forte. Les molécules du CMH sont reconnues par les récepteurs d'antigène évolués des cellules T (TCR), essentielle à la détection des cellules infectées.

Suite à la sélection positive dans le thymus, les cellules T matures qui ont une certaine affinité pour les molécules du CMH du soi survivent et beaucoup d'entre elles auront une forte affinité pour le CMH du soi présentant des peptides étrangers. Les molécules du CMH allogénique, contenant des peptides dérivés de cellules allogéniques, peuvent ressembler à des molécules du CMH du soi associées à des peptides étrangers.

De nombreuses raisons expliquent les fortes réactions immunitaires des cellules T entraîné par la reconnaissance des molécules des molécules du CMH allogénique. On peut avoir plusieurs clones de Lc T spécifiques de différents peptides étrangers liés à la même molécule du CMH du soi et qui peuvent réagir de manière croisée avec n'importe laquelle des molécules du CMH allogénique, (dans la mesure où la molécule du CMH allogénique est semblable aux complexes associant une molécule du CMH du soi et des peptides étrangers. Il en découle de nombreux Lc T limités par le CMH du soi et spécifiques de différents peptides antigéniques sont susceptibles de reconnaître toute molécule de CMH allogénique.

De plus, le processus de sélection négative dans le thymus élimine les cellules qui reconnaissent fortement le CMH du soi, mais il existe aucun mécanisme pour éliminer sélectivement les Lc T dont les TCR ont une forte affinité pour les molécules du CMH allogénique, qui ne sont jamais présentes dans le thymus.

De plus, une seule cellule d'un greffon allogénique exprimera des milliers de molécules du CMH, chacune pouvant être reconnue comme étrangère par les cellules T du receveur.

Par contre, dans le cas d'une cellule infectée, seule une petite proportion des molécules du CMH du soi à la surface cellulaire portera un peptide microbien reconnaissable par les cellules T. Le résultat net de ces caractéristiques de la reconnaissance allogénique, c'est que la proportion de cellules T alloréactives chez

tout individu est 1 000 fois plus grande que la proportion de cellules T qui reconnaissent n'importe quel antigène microbien.

Même si les protéines du CMH sont les principaux antigènes de rejet de greffe, d'autres protéines polymorphes peuvent aussi être impliquées. Les antigènes non CMH qui induisent un rejet de greffe sont nommés antigènes mineurs d'histocompatibilité, ils ont généralement des formes alléliques de protéines cellulaires normales qui diffèrent par leur séquence entre le donneur et le receveur. Ces protéines polymorphes fournissent des peptides qui sont présentés par des molécules du CMH du receveur et déclenchent une réponse des cellules T. Les réactions de rejets déclenchées par les antigènes mineurs d'histocompatibilité sont le plus souvent moins fortes que celles qui sont dirigées par les protéines de CMH étranger.

b) Induction de réponses immunitaire contre les greffes

L'induction de réponses immunitaires contre le greffon nécessite le transport des alloantigènes par les cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques de drainage, ou ils sont reconnus par les cellules T alloréactives.

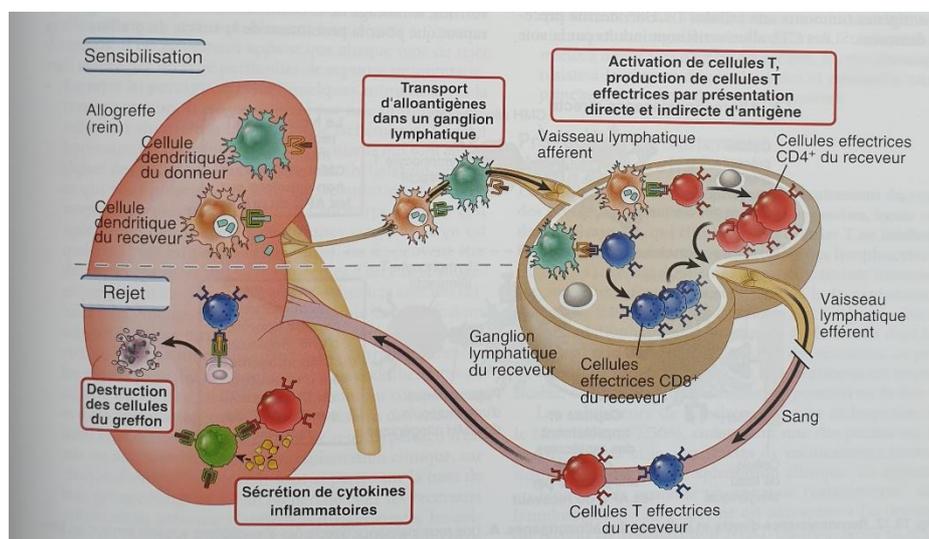


Figure 34: réponse immunitaire contre les greffons (78)

Les antigènes du greffon exprimés sur les cellules dendritiques du donneur ou bien captés par des cellules dendritiques du receveur vont être transportés vers les organes lymphoïdes dendritiques. Les cellules T spécifiques des alloantigènes vont être activées (étape de sensibilisation). Les cellules T migrent dans le greffon et le détruisent. Les anticorps sont également produits contre des antigènes du greffon et peuvent contribuer au rejet.

Les cellules dendritiques qui présentent les alloantigènes exposent aussi des costimulateurs et peuvent ainsi stimuler les cellules T auxiliaires ainsi que les CTL alloréactifs. Les cellules T effectrices générées migrent dans le greffon et le rejettent.

Les lymphocytes T chez les receveurs d'allogreffes peuvent reconnaître les molécules de CMH du donneur non apprêtées à la surface du greffon, ou elles peuvent reconnaître les peptides dérivés des molécules de CMH du donneur liés aux molécules de CMH du receveur à la surface des APC (antigen-presenting cell) du receveur.

On a deux modes de présentations des antigènes de greffes avec des caractéristiques et dénomination différentes.

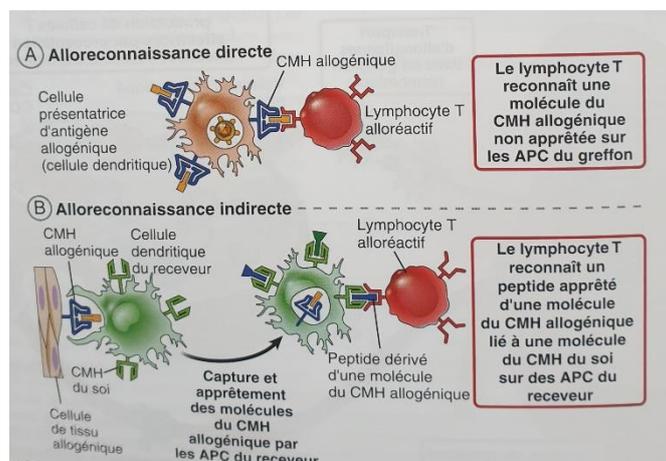


Figure 35: reconnaissance directe et indirecte des alloantigènes (78)

A : Reconnaissance direct des alloantigènes quand il y a liaison directe des lymphocytes T aux molécules intactes du CMH allogénique sur les cellules présentatrices d'antigènes (APC) du greffon.

B : Reconnaissance indirect des alloantigènes quand il y a captation des molécules du CMH allogénique provenant des cellules du greffon et apprêtées par les APC du receveur, et que des fragments peptidiques des molécules du CMH allogéniques sont présentés par les molécules du CMH du receveur (soi).

- Alloreconnaissance directe : la majorité des tissus contiennent des cellules dendritiques qui sont transmises avec le tissu transplanté au receveur, ou elles peuvent migrer dans les organes lymphoïdes secondaires. Quand les lymphocytes T naïfs du receveur reconnaissent les molécules du CMH allogénique sur ces cellules dendritiques du greffon, les Lc T sont activés, ce processus est la reconnaissance directe des alloantigènes. La reconnaissance directe stimule le développement des lymphocytes T alloréactifs (exemple les CTL) qui reconnaissent directement les molécules du CMH allogénique sur les cellules du greffon qu'ils anéantissent.
- Alloreconnaissance indirect : les cellules greffées (ou alloantigènes) sont susceptibles d'être ingérées par les cellules dendritiques du receveur et transportées dans des ganglions lymphatiques de drainage. Les alloantigènes du donneur sont apprêtés et présentés par les molécules du CMH du soi sur les APC du receveur. On appelle ce processus la présentation indirecte. Si des CTL alloréactifs sont induits par la voie indirecte, ces CTL sont spécifiques des alloantigènes présentés par les molécules du CMH du soi sur les APC du receveur et ne peuvent pas reconnaître et tuer les cellules du greffon (qui évidemment exprime les molécules du CMH du donneur). Il est possible que lorsque les antigènes du greffon sont reconnus par la voie indirecte, le rejet dépend principalement de lymphocytes T CD4+ alloréactifs. Ces cellules peuvent entrer dans le greffon avec des APC du receveur, reconnaître les

antigènes du greffon qui sont captés et présentés par des APC et sécréter des cytokines qui endommagent le greffon par une réaction inflammatoire. L'alloreconnaissance indirecte par les Lc T CD4+ de l'hôte participe aussi à stimuler chez le receveur la production d'anticorps qui se lient aux molécules du CMH greffé.

L'importance des voies directe et indirecte de l'alloreconnaissance dans le rejet des allogreffes par les cellules T reste encore peu connue. Il a été supposé que la voie directe était dominante dans le cas d'un rejet aigu assuré par les CTL et que la voie indirecte jouait un rôle plus prononcé dans les rejets chroniques.

Les réponses des lymphocytes T à des allogreffes nécessitent une costimulation, cependant l'expression de costimulateurs sur les APC n'est pas très bien connue.

Il est possible que les cellules du greffon se nécrosent pendant la période d'ischémie avant la transplantation, les substances libérées par les cellules lésées ou mortes activeraient alors les APC par des mécanismes immunitaires innés.

La réaction lymphocytaire mixte (MLR, *mixed lymphocyte reaction*) est un modèle in vitro de reconnaissance des alloantigènes par les lymphocytes T. Dans ce modèle in vitro, les Lc T d'un individu sont mis en culture avec des leucocytes d'un autre individu. Les réponses des lymphocytes sont ensuite étudiées. L'ampleur de ces réponses est proportionnelle à l'importance des différences de CMH entre ces individus et constitue un facteur de prédiction approximatif du devenir des greffes réalisés entre ces individus.

Les alloanticorps contribuent eux aussi au rejet des allogreffes. La majorité de ces anticorps sont de haute affinité et leur production dépend des Lc T auxiliaires. Afin de produire des alloanticorps, les cellules B du receveur reconnaissent les alloantigènes du donneur, les appréhendent et présentent les peptides dérivés de ces antigènes aux lymphocytes T auxiliaires (qui peuvent avoir été activés préalablement par des cellules dendritiques présentant le même alloantigène du donneur), déclenchant ainsi le processus de production d'anticorps. (79–81)

c) *Mécanismes immunitaires du rejet de greffe*

Il existe 3 types de rejet de greffe (hyperaigu, aigu et chronique) classé en fonction de leurs caractéristiques cliniques et pathologiques. Chaque type de rejet se traduit par un type de réponse immunitaire particulier.

- Le rejet hyperaigu survient dans les minutes suivant la transplantation. Ce rejet se caractérise par une thrombose des vaisseaux du greffon et sa nécrose ischémique. Ce rejet est dû à des anticorps circulants qui sont spécifiques des antigènes des cellules endothéliales du greffon et qui sont présents avant la transplantation. Ces anticorps préformés peuvent être des anticorps naturels IgM spécifiques des antigènes de groupes sanguins, ou ils peuvent être des anticorps spécifiques de molécules d'un CMH allogénique qui ont été induits à la suite de contacts avec des cellules allogéniques, à la suite par exemple de

transfusions sanguines, d'une grossesse ou d'une transplantation antérieure. Quasiment tout de suite après la greffe, les anticorps se lient aux antigènes sur l'endothélium vasculaire du greffon, déclenchent les systèmes du complément et de la coagulation, provoquent des lésions de l'endothélium, la formation d'un caillot. Le rejet hyperaigu est très rare car chaque receveur et donneur sont appariés sur base de leur groupe sanguin et on recherche aussi, chez les receveurs, la présence d'anticorps dirigés contre les cellules du donneur. Cette recherche d'anticorps est appelée épreuve de compatibilité croisée ou « cross match ».

- Le rejet aigu survient quelques jours à quelques semaines après la transplantation et constitue la principale cause d'échec précoce de la greffe. Le rejet aigu est dû aux lymphocytes T et à des anticorps spécifiques d'alloantigènes du greffon. Ces lymphocytes T peuvent des CTL CD8+ qui détruisent directement les cellules du greffon ou des lymphocytes CD4+ qui sécrètent des cytokines et induisent une inflammation, qui détruit le greffon. Les lymphocytes T peuvent également réagir contre les cellules des vaisseaux du greffon, provoquant des lésions vasculaires. Les anticorps contribuent au rejet aigu, en particulier au niveau vasculaire. Les dommages aux vaisseaux du greffon sont essentiellement causés par l'activation du complément par la voie classique. Les traitements immunosuppresseurs actuels sont principalement destinés à prévenir et réduire le rejet aigu en bloquant l'activation des lymphocytes T alloréactifs.
- Le rejet chronique se développe en plusieurs mois ou plusieurs années et aboutit à une perte progressive des fonctions du greffon. Le rejet chronique peut se manifester par une fibrose du greffon ou une obstruction progressive de ses vaisseaux, appelé artériosclérose du greffon. Les lymphocytes T sont probablement responsables de ces deux types de lésions en réagissant contre les alloantigènes du greffon et en sécrétant des cytokines qui stimulent la prolifération et les activités des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires du greffon. Des alloanticorps contribuent aussi au rejet chronique. Bien que les traitements permettant à prévenir ou à ralentir le rejet aigu aient été régulièrement améliorés, conduisant à une meilleure survie du greffon, le rejet chronique résiste à la plupart de ces thérapies et devient la cause principale des échecs de la transplantation.

L'ambition des immunologistes pour la transplantation d'organe est l'induction d'une tolérance immunologique spécifique des alloantigènes du greffon. En cas de réussite, il sera possible d'acquérir une tolérance du greffon sans supprimer les autres réponses immunitaires.

(78,82)

B. Les traitements immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale

Le rejet de greffe se traduit par l'élévation de l'expression et de l'activation des lymphocytes T via l'intermédiaire d'une cytokine, l'interleukine 2 (IL-2), après fixation sur son récepteur, elle a la capacité de potentialiser les lymphocytes T. Le traitement par immunosuppresseurs est donc primordial dans la prévention du rejet de greffe.

Dans la période périopératoire, un traitement d'induction est mis en place. L'objectif est de limiter rapidement et au mieux la réactivité immunologique du receveur lors du premier contact antigénique. Les protocoles d'induction recourent actuellement à l'administration d'anticorps à visée immunosuppressive diminuant ou modifiant l'activité du système immunitaire du patient contre l'organe transplanté et permettant d'introduire plus tardivement des médicaments d'entretien dont la toxicité est plus importante.

Deux protocoles d'induction sont proposés : la quadruple thérapie et le traitement séquentiel :

- La quadruple thérapie consiste à associer quatre immunosuppresseurs : Ciclosporine ou Tacrolimus, Mycophénolate ou Azathioprine, corticoïdes et anticorps.
- Le traitement séquentiel consiste en l'association de Mycophénolate mofétil, corticoïdes, anticorps, avec introduction différée de la Ciclosporine ou du Tacrolimus. Il est souvent utilisé en transplantation rénale afin de n'introduire l'inhibiteur de la calcineurine qu'à partir du moment où le rein a récupéré certaines fonctions, en général à partir du 5^{ème} jour post-greffe.

Le traitement d'induction n'améliore pas la survie des patients ni celle des greffons à long terme, mais diminue le risque de rejet aigu. En France, en transplantation rénale, le traitement d'induction est réalisé par la majorité des centres de transplantation. Le Basiliximab est utilisé chez les patients à faible risque de rejet aigu (sexe masculin, 1^{ère} greffe rénale, pas d'anticorps anti HLA préformés). La Thyomoglobline est utilisée chez les patients ayant un risque immunologique élevé (greffe rénale itérative, présence d'anticorps anti HLA, femme ayant eu des grossesses) ou en cas de reprise retardée de fonction du greffon. En transplantation rénale, l'association du Sirolimus à la ciclosporine et aux glucocorticoïdes est une alternative intéressante.

Deux écoles s'opposent aujourd'hui : l'Europe favorable à l'induction et les Etats-Unis plus en retrait. En revanche, chez les patients ayant un risque immunologique élevé (retransplantation, patients jeunes), un traitement d'induction à base de Basiliximab ou d'anticorps polyclonaux a un rapport bénéfice risque favorable.

Les critères de choix sont définis par l'état physiopathologique et d'immunisation du patient, l'efficacité et la tolérance du traitement. Ils pourront être modulés en fonction de la nature de l'organe greffé et seront également fonction des habitudes des centres de transplantation.

La majorité des immunosuppresseurs ont pour cible les Lc T, acteurs majeurs de la réponse immunitaire dont l'interaction avec une cellule présentatrice de l'antigène déclenche une cascade de signalisations intracellulaires. Les médicaments immunosuppresseurs vont pouvoir agir sur ces différents médiateurs de cette cascade et inhiber l'activation et la prolifération des Lc T ou la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les différents immunosuppresseurs utilisés en pratique clinique en transplantation peuvent être répartis en cinq classes :

- **Les inhibiteurs de la calcineurine** : Ciclosporine, Tacrolimus
- **Les inhibiteurs de la protéine mTOR** (mechanistic target of rapamycin) ou *inhibiteur du signal de prolifération* : Sirolimus, Everolimus
- **Les inhibiteurs de la synthèse des cytokines** : glucocorticoïdes
- **Les médicaments cytotoxiques** : Azathioprine, Mycophénolate
- **Les anticorps** : anticorps polyclonaux antilymphocytaires, ou anticorps monoclonaux : Basiliximab

(83–87)

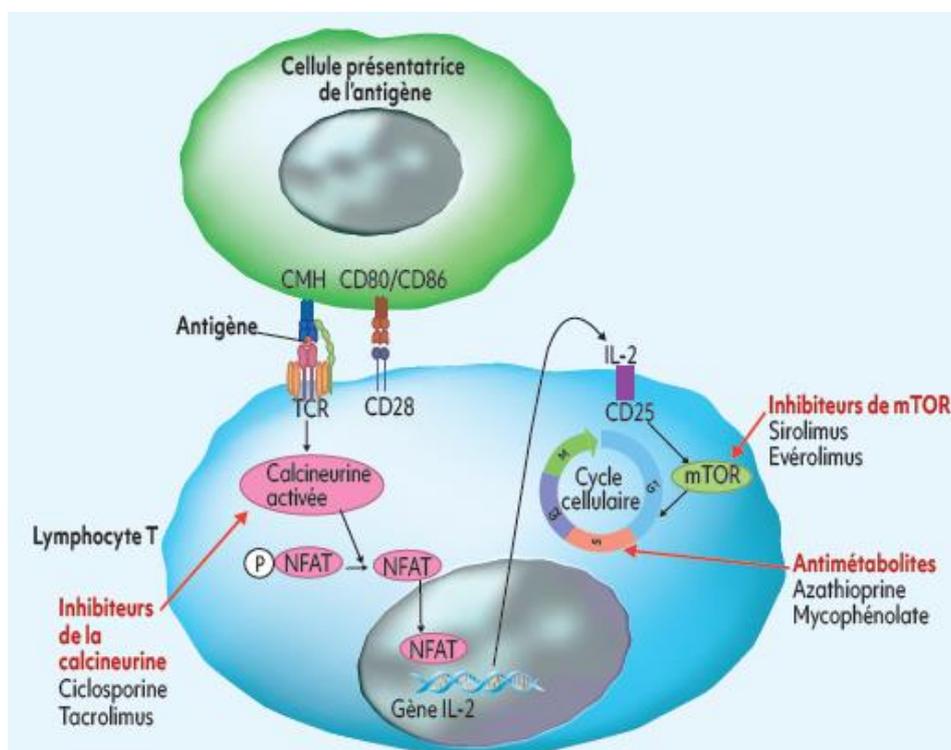


Figure 36: mécanisme d'action des principaux immunosuppresseurs (88)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité – TCR : récepteur de cellule T – NFAT : nuclear factor of activated T-cells

Tableau 7: principaux médicaments immunosuppresseurs utilisés dans la greffe rénale
spécialités disponibles en ville

Principe actif	Spécialités et dosage	
Inhibiteurs de la calcineurine utilisés en transplantation		
Ciclosporine	SANDIMMUN®	50 mg/ml sol diluer p perf
	NEORAL®	100 mg/ml ; 10 ; 25 ; 50 ; 100 mg
Tacrolimus	ADOPORT®	0,5 ; 1 ; 2 ; 5 mg
	ADVAGRAF®	0,5 ; 1 ; 3 ; 5 mg gél LP
	CONFEROPORT®	0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 5 mg gél LP
	ENVARUSUS®	0,75 ; 1 ; 4 mg cp LP
	MODIGRAF®	0,2 ; 1 mg glé p susp buv
	PROGRAF®	5mg/ml sol diluer p perf ; 0,5 ; 1 ; 5 mg
Inhibiteurs de la mTOR utilisés en transplantation		
Sirolimus	RAPAMUNE®	1 mg/ml ; 0,5 ; 1 ; 2 mg
Everolimus	CERTICAN®	0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 mg
Corticoïdes utilisés en transplantation		
Prednisone	CORTANCYL®	1 ; 5 ; 20 mg
Prednisolone	SOLUPRED®	5 ; 20 mg
Méthylprednisolone	SOLUMEDROL®	0,5- 1 g pdre/solv p sol inj ; 40- 120 mg/2ml lyoph/sol
Médicaments cytotoxiques utilisés en transplantation		
Azathioprine	IMUREL®	25 ; 50 mg
Mycophénolate mofétil	CELLCEPT®	1mg/5ml ; 250 ; 500 mg
Mycophénolate sodique	MYFORTIC®	180 ; 360 mg cp gastrorésis

1. Les inhibiteurs de la calcineurine (anticalcineurines)

a) Mécanisme d'action

La Ciclosporine et le Tacrolimus bloquent l'activité catalytique de la calcineurine (protéine phosphatase) qui intervient dans l'activation du facteur de transcription NFAT, lui-même impliqué dans la synthèse des interleukines 2.

(1) Ciclosporine NEORAL® SANDIMMUN®

La ciclosporine est un polypeptide cyclique lipophile de 11 acides aminés issus d'un champignon, le *tolypocladium inflatum*.



(a) Formulation

Le NEORAL® existe sous forme de capsule molle de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et en solution buvable dosée à 100mg/ml.

Le SANDIMMUN® est non disponible en ville et existe sous forme de solution à diluer pour perfusion IV.

(b) Posologie et mode d'administration

La dose initiale de Ciclosporine doit être initiée entre 10 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées, au cours des 12 heures précédant l'intervention chirurgicale. Cette dose quotidienne est maintenue pendant 1 à 2 semaines puis elle est progressivement réduite, en fonction des taux sanguins selon les protocoles d'immunosuppressions, à une dose d'entretien d'environ 2 à 6 mg/kg administrée en 2 prises séparées de 12 heures.

Les capsules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Il est recommandé de prendre le médicament 1 heure avant ou, 2 à 3 heures après le repas.

Pour le Neoral® en solution buvable, il doit être dilué, de préférence avec du jus d'orange ou de pomme. La solution doit être agitée immédiatement avant sa prise.

(c) Particularité pharmacocinétique

La ciclosporine est fortement liée aux protéines plasmatiques et est fortement métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Elle est éliminée par voie biliaire.

Ainsi, la consommation concomitante de pamplemousse ou de jus de pamplemousse qui contient des furanocoumarines (inhibiteur CYP3A4) augmente la biodisponibilité de la ciclosporine. Et la consommation de millepertuis (inducteur du CYP3A4) diminue les taux de ciclosporine. (Cf. Annexe 1 : inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4)

(d) Effets indésirables

Les effets indésirables sous Ciclosporine sont :

- Insuffisance rénale dose dépendante (réversible après adaptation posologique) ;
- HTA (entraîné par la vasoconstriction rénale) ;

- Troubles hépatiques (élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine) ;
- Hyperkaliémie
- Troubles gastro-intestinaux fréquents : anorexie, nausées, vomissement, diarrhées et inconfort abdominal.
- Hyperuricémie (crise de goutte) ;
- Hypertrophie gingivale ;
- Pilosité excessive ;
- Troubles neurologiques, caractérisé par des tremblements des extrémités, des paresthésies, des céphalées et insomnies. Ces troubles, dose-dépendants, sont mineurs et sont observés surtout en début de traitement. La survenue de crises convulsives est également rapportée

(e) Suivi thérapeutique

Un contrôle de la créatininémie doit être systématiquement effectué, ainsi qu'un contrôle régulier de la pression artérielle, bilirubine et enzyme hépatiques. En cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique, un ajustement posologique de la ciclosporine sera réalisé.

En cas d'hypertension artérielle, les antagonistes calciques ne présentant pas d'interaction médicamenteuse avec la ciclosporine sont utilisés.

La survenue de crise convulsive justifie la prescription d'une médication anticonvulsivante.

Pour éviter la survenue d'une hypertrophie gingivale, une bonne hygiène buccale est conseillée au patient.

Une surveillance thérapeutique par le dosage sanguin de la ciclosporine doit être instaurée lors de la mise en place du traitement. Cette surveillance s'explique par une forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la ciclosporine, une relation entre concentrations sanguines et néphrotoxicité et un index thérapeutique étroit.

La valeur de la concentration minimale de ciclosporine déterminée juste avant l'administration d'une nouvelle dose (taux résiduel) était utilisée traditionnellement pour l'ajustement posologique après administration orale. Actuellement, on recommande un suivi thérapeutique pharmacologique basé sur le C₂ (concentration 2 heures après la prise), afin de mieux apprécier l'intensité de l'absorption et d'obtenir une meilleure estimation de l'aire sous la courbe.

La fréquence des dosages est fonction du temps écoulé depuis la greffe et de l'état du patient. Pendant les 4 premières semaines post-transplantation, période où le risque de rejet est le plus élevé, la ciclosporinémie est déterminée tous les 2 à 3 jours. La fréquence est diminuée progressivement pour atteindre un contrôle tous les 15 jours ou tous les mois après 3 mois de traitement. En cas de modification de posologie, d'apparition de signe de surdosage ou d'associations médicamenteuses, une détermination de la ciclosporine doit être systématiquement réalisée.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des résultats des dosages sanguins de ciclosporine et de l'état clinique du patient

(f) Interactions médicamenteuses

(i) *Interactions pharmacocinétiques*

L'utilisation des principes actifs suivants entraîne une augmentation des concentrations de ciclosporine :

- Association déconseillée avec l'amiodarone et l'ezetinibe ;
- Précaution d'emploi avec l'acide fusidique, la josamycine, l'azithromycine, la midecamycine, la roxithromycine, le fénofibrate, le sevelamer, le sulfapyrazone, le danazol, la lercanidipine, la terbinafine ;
- Association à prendre en compte avec la chloroquine, la cimétidine à forte dose, les acides biliaires.

L'utilisation des principes actifs suivants entraîne une diminution des concentrations de ciclosporine :

- CI avec le bosentan et le millepertuis ;
- Association déconseillée avec le modafinil ou l'orlistat ;
- Précaution d'emploi avec les analogues de la somatostatine, de clindamycine, de ticlodipine.
- Association à prendre en compte avec le triméthoprim.

(ii) *Interactions pharmacodynamiques*

Une synergie des effets néphrotoxiques sont rapportées avec les aminosides, amphotéricine B, les AINS, les diurétiques hypokaliémants et le méthotrexate.

L'utilisation de sel de potassium ou de diurétiques hyperkaliémants est déconseillée avec la ciclosporine, entraînant une majoration des effets hyperkaliémants.

L'association de la ciclosporine et du dabigatran est CI. Une augmentation importante des concentrations du dabigatran est observée entraînant une majoration des risques de saignement.

De la même façon, l'association avec l'aliskiren est CI. Une augmentation des concentrations d'aliskirène d'un facteur 5 est observée entraînant une majoration des effets indésirables.

L'association de la ciclosporine et de la rosuvastatine est CI, entraînant un risque de rhabdomyolyse et néphrotoxicité important.

L'association de la ciclosporine est déconseillée avec la colchicine (augmentation des effets indésirables neuromusculaires), l'ezetinibe (risque de rhabdomyolyse), la nifédipine (augmentation des gingivopathies), le répaglinide (augmentation des concentrations de répaglinide). Une précaution d'emploi est recommandée lors de l'association de la ciclosporine avec l'atorvastatine ou la simvastatine (risque de rhabdomyolyse).

En cas d'instauration d'un traitement susceptible d'interagir avec la ciclosporine, un contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et de la fonction rénale doit être envisagé, de même qu'une adaptation éventuelle de la posologie en fonction des résultats observés.

(g) Grossesse et allaitements

Les études précliniques de la Ciclosporine n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, les données chez la femme enceinte sont nombreuses et rassurantes. L'utilisation de la ciclosporine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. L'allaitement est possible chez la femme sous ciclosporine, le passage de la ciclosporine via le lait maternel est très faible.

(h) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Utilisation d'inducteurs (millepertuis) ou d'inhibiteurs enzymatiques (jus de pamplemousse).

(89–93)

(2) Tacrolimus PROGRAF® ADVAGRAF® MODIGRAF® ENVARSUS® ADOPORT® CONFEROPORT®



Le Tacrolimus est un macrolide du genre des lactones synthétisé par une bactérie *Streptomyces tsukubensis*.

(a) Formulation

Le PROGRAF® existe sous forme de gélule à 0,5mg, 1mg, 5 mg et sous forme de solution pour perfusion dosée à 5 mg/ml.

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

Le MODIGRAF® existe sous forme de granulés pour suspension buvable en sachet-dose de 0,2 et 1 mg.

L'ENVARSUS® existe sous forme de comprimés à libération prolongé à 0,75 mg, 1 mg et 4 mg.

L'ADOPORT® existe sous forme de gélule à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg.

Le CONFEROPORT® existe sous forme de gélule à libération prolongée à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg.

(b) Posologie et mode d'administration

En prévention du rejet de greffe chez l'adulte, le traitement par PROGRAF® par voie orale est débuté à 0,10-0,20 mg/kg/jour en deux prises séparées, 12 heures après la

transplantation. Si l'état clinique du patient ne permet pas l'administration de la dose par voie orale, le médicament est administré par voie IV à la dose de 0,01-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures.

Pour l'ADVAGRAF®, le traitement débute à 0,20-0,30 mg/kg/jour en une prise le matin.

Pour le MODIGRAF®, le traitement voie orale débute à 0,20-0,30 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées. Il faut reconstituer la suspension dans 2 ml d'eau par mg de tacrolimus (jusqu'à un maximum de 50 ml, selon le poids du patient) dans une tasse. Les récipients contenant du chlorure de polyvinyle (PVC) ne doivent pas être utilisés. Ensuite la tasse est rincée une fois avec la même quantité d'eau, puis l'eau de rinçage est absorbée par le patient. La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation.

Pour l'ENVARUSUS®, le traitement doit débiter 24 heures après la transplantation à une dose de 0,17 mg/kg/jour une fois par jour le matin.

Pour l'ADOPORT®, le traitement débute à 0,20-0,30 mg/kg/jour en deux prises séparées.

Pour le CONFEROPORT®, le traitement débute à 0,20-0,30 mg/kg/jour, une fois par jour le matin.

Le tacrolimus doit être administré à jeun, ou au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas, quelle que soit sa forme galénique. Il convient de rappeler de ne pas avaler le déssicant présent dans le blister. La prise doit toujours se faire avec un verre d'eau immédiatement après les avoir sorties du blister et les sachets-dose doivent être dilués dans un verre d'eau.

(c) Particularité pharmacocinétique

La biodisponibilité du Tacrolimus est moyenne à la suite d'un 1^{er} passage hépatique. De plus son absorption est limitée car le Tacrolimus est substrat de la P-glycoprotéine. Et cette molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques et éliminée essentiellement par voie biliaire.

(d) Effets indésirables

Les effets indésirables du tacrolimus sont :

- Insuffisance rénale ;
- Troubles cardiovasculaires : HTA, tachycardie, insuffisance cardiaque ;
- Troubles neurologiques : des maux de têtes, tremblements, paresthésie, insomnie, convulsions, anxiété ;
- Troubles hydro-électrique : hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémies ;
- Troubles oculaires : perte de l'acuité visuelle
- Troubles du métabolisme glucidique : hyperglycémie, diabète sucré
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, douleurs abdominales, de vomissement, diarrhées ;
- Troubles hématologiques : anémie, thrombopénie, leucopénie
- Troubles hépatiques augmentation de la bilirubine, enzymes hépatiques
- Troubles cutanées : prurit, rash, acné, alopecie, risque de lymphome.

(e) Suivi thérapeutique

Pendant la période post-transplantation immédiate, on a la surveillance de la pression artérielle, ECG, bilan neurologique et visuel, glycémie à jeun, électrolytes (en particulier le potassium), fonction hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostasie et dosage des protéines plasmatiques.

En cas de survenue d'une insuffisance hépatique, un ajustement de la posologie de tacrolimus est préconisé. S'il existe des signes d'insuffisance hépatique, l'arrêt du traitement est recommandé.

L'hypertension modérée peut être contrôlée par une réduction de posologie et éventuellement un traitement antihypertenseur approprié.

Des mesures hygiéno-diététiques peuvent permettre de contrôler les hyperglycémies modérées. La survenue d'un diabète justifie la mise en place d'une insulinothérapie.

Le Tacrolimus fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite avec des variabilités interindividuelles. La posologie du tacrolimus doit être adaptée en fonction de la concentration sanguine résiduelle. La concentration ne doit pas dépasser 15ng/ml afin de réduire l'incidence et la sévérité des effets néphrotoxiques et neurotoxiques du médicament.

Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées quotidiennement au cours de la première semaine, une fois par semaine lors de la mise en place du traitement (premier mois), puis à raison d'un contrôle une fois par mois au cours du traitement d'entretien. Une surveillance systématique des concentrations doit être réalisée lors de modification de posologie ou du protocole d'immunosuppression et en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses.

(f) Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de substances connues comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut modifier le métabolisme du tacrolimus et donc augmenter ou diminuer ses concentrations sanguines.

L'association du Tacrolimus est déconseillée avec les inhibiteurs enzymatiques comme les antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole), avec l'érythromycine et les inhibiteurs de protéases du VIH. Sinon, Il faut surveiller étroitement les concentrations sanguines de tacrolimus, la fonction rénale, les autres effets indésirables et interrompre la prise ou d'adapter la dose de tacrolimus de manière à maintenir une exposition constante du tacrolimus.

Il existe aussi des interactions plus faibles avec le clotrimazole, la clarithromycine, la josamycine, la nifédipine, la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil, le danazol, l'éthinylestradiol et l'oméprazole.

L'association avec le jus de pamplemousse est contre indiquée car elle entraîne une augmentation des concentrations sanguines de Tacrolimus.

Il y a aussi les interactions avec les inducteurs enzymatiques forts comme la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis. Ses associations sont à éviter, mais si elles

sont nécessaires, la posologie de tacrolimus devra être augmenté en association d'une surveillance thérapeutique étroite.

L'association du Tacrolimus avec des médicaments connus pour leurs effets néphrotoxiques sont déconseillées : les produits de contrastes iodés, les aminosides, les antiviraux, l'amphotéricine B, les AINS, le BACTRIM®. Une surveillance rénale doit être renforcée en cas de nécessité d'utilisation.

L'association du Tacrolimus avec des médicaments hyperkaliémants est déconseillée : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants (amiloride, spironolactone), les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II, les AINS et les héparines. Un suivi biologique fréquent est nécessaire si ce genre d'association à risque se présente.

L'association du tacrolimus et du dabigatran est contre-indiquée. Une augmentation importante des concentrations de dabigatran est observée entraînant une majoration des risques de saignement.

De plus, l'association du Tacrolimus et de la Ciclosporine entraîne une augmentation de la demi-vie de la ciclosporine et expose le patient à un risque accru de néphrotoxicité. Un délai d'au moins 24 heures doit être envisagé en cas de relais ciclosporine-tacrolimus.

(g) Grossesse et allaitement

Le Tacrolimus traverse la barrière foëto placentaire, mais des données issues de patientes transplantées n'ont pas mis en évidence un risque accru pour le déroulement et l'issue de la grossesse par rapport aux autres immunosuppresseurs. Le Tacrolimus peut être prescrit chez la femme enceinte s'il y a pas d'autre alternative plus sûre et si la balance bénéfique/risque est favorable vis-à-vis du foëtus.

L'allaitement est possible chez la femme sous tacrolimus, la quantité de tacrolimus via le lait est très faible, les concentrations sanguines sont indétectables chez l'enfant.

(h) Contre-indications

- Hypersensibilité au tacrolimus
- Antécédents de glaucome.

(94–115)

2. Inhibiteurs de mTOR

Le Sirolimus (ou Rapamycine) et l'Everolimus ont été isolé en 1975 à partir d'une bactérie filamenteuse, *streptomyces hygroscopius*, provenant du sol de l'île de Pâques considéré comme un antibiotique de type macrolide. Les effets immunosuppresseurs de ces molécules ont été décrits en 1977.

a) Mécanisme d'action

Le Sirolimus et l'Everolimus, en se liant à la protéine m-TOR, inhibent la voie de signalisation déclenchée par l'IL2 et bloque ainsi les lymphocytes T à la phase G1 du cycle cellulaire et facilite leur apoptose.

(1) Sirolimus RAPAMUNE® et Everolimus CERTICAN®



(a) Formulation

Le RAPAMUNE® existe sous forme de comprimés enrobés de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et une solution buvable dosée à 1 mg/ml.

Le CERTICAN® se décline sous forme de comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, et 0,75 mg mais aussi en comprimés dispersibles de 0,1 mg et 0,25 mg.

(b) Posologie et mode d'administration

Pour le RAPAMUNE® :

- Le traitement initiation (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) est de 6 mg dès que possible après la transplantation suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. Les comprimés de Rapamune® doivent être avalés entiers avec de l'eau et à distance des repas. La posologie de Rapamune doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total entre 4 et 12 ng/mL.
- Le traitement d'entretien permet d'arrêter progressivement la ciclosporine sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie de Rapamune® doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations comprises entre 12 et 20 ng/mL. Les corticoïdes doivent être associés au Rapamune®. Chez les patients où l'arrêt de la ciclosporine est un échec, l'association ciclosporine-sirolimus ne doit pas être poursuivie plus de 3 mois. Chez ces patients Rapamune® doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré.

Pour le CERTICAN®, la posologie initiale pour les patients transplantés rénaux est de 0,75 mg deux fois par jour co-administrer avec la Ciclosporine, à débiter dès que possible après la transplantation. Les comprimés de Certican® doivent être avalés entiers avec de l'eau et à distance des repas. Si un patient ne peut pas avaler les comprimés, les comprimés dispersibles sont préférables.

(c) Particularité pharmacocinétique

Le Sirolimus est absorbé très rapidement par voie orale (pic en 1 à 2 heures) mais altérée par la prise alimentaire. La biodisponibilité est faible. La molécule se lie fortement aux protéines plasmatiques. Le Sirolimus est métabolisé par cytochrome P450 (CYP3A4).

Une alimentation riche en graisse baisse l'absorption de l'Everolimus, on préférera la prise à distance des repas. Everolimus est transporté par la P-glycoprotéine et éliminé par les selles.

(d) Grossesse et allaitement

Concernant le Sirolimus et l'Everolimus, il existe peu d'informations de l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse impliquant l'arrêt.

(e) Effets indésirables

Avec les inhibiteurs de mTOR, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Toxicité sanguine : thrombopénie, anémie, leucopénie ;
- Troubles du métabolisme: hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hyperlipidémie, élévation de la LDH ;
- Troubles hépatiques ;
- Insuffisance rénale, hypokaliémie ;
- Tachycardie, hypertension, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, stomatite, arthralgies, nécrose osseuse, épistaxis, pneumonie, éruption cutanée, œdèmes, infection urinaire.

(f) Suivi thérapeutique

Le bilan lipidique doit être surveillé régulièrement. Si besoin, des mesures telles que régime, exercice physique ou administration d'hypolipémiants, doivent être prises.

Une surveillance de la fonction rénale est préconisée. En cas d'insuffisance rénale, de troubles hématologiques ou hépatiques, une adaptation des posologies est réalisée.

La posologie du sirolimus est adaptée en fonction des signes cliniques, des biopsies tissulaires, des paramètres biologiques et des concentrations résiduelles dans le sang total. Pendant la phase d'induction ou le sirolimus est administré simultanément avec la ciclosporine, des concentrations dans le sang total de 4 à 12 ng/ml (dosage par CLHP) sont requises. Lors du traitement d'entretien avec arrêt de la ciclosporine, la posologie du Sirolimus est augmentée afin d'obtenir des concentrations sanguines comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage par CLHP). Les concentrations résiduelles de Sirolimus dans le sang total devront être étroitement surveillées chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lorsque des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés concomitamment, ainsi qu'à l'arrêt de leur administration, lorsque la posologie de ciclosporine est diminuée ou arrêtée, en cas de changement de formulation.

La posologie de l'Évérolimus est adaptée en fonction des concentrations sanguines, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation. Les ajustements de posologiques de l'Everolimus doivent reposer sur des valeurs de concentrations résiduelles obtenues plus de 4-5 jours après une précédente modification de dose. La posologie de l'Everolimus est adaptée pour obtenir des concentrations dans le sang total comprises entre 3 et 8 ng/ml (dosage par CLHP). Une surveillance régulière des concentrations résiduelles d'Évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lors de l'administration concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur puissant du CYP3A4, lors d'un changement de formulation de ciclosporine ou en cas de modification de la posologie de ciclosporine.

(g) Interactions médicamenteuses

L'association des inhibiteurs de mTOR aux inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques est contre indiqué à cause du métabolisme hépatique important de ces molécules. La concentration plasmatique des inhibiteurs de mTOR se trouve augmentée par le jus de pamplemousse qui est inhibiteur du CYP 3A4.

Les inhibiteurs de mTOR doit être utiliser avec prudence lors de l'administration de vaccin vivant atténué.

(h) Contre-indications

Les contre-indications des inhibiteurs de mTOR sont l'hypersensibilité à ces molécules et l'utilisation d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

(2) Interactions médicamenteuses communes à la Ciclosporine, au Tacrolimus, au Sirolimus et à l'Évérolimus

La Ciclosporine, le Tacrolimus, le Sirolimus et l'Évérolimus sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

Les médicaments qui inhibent le CYP 3A4 exposent au risque d'accumulation du médicament dans l'organisme et d'augmentation des effets indésirables. Les principales interactions cliniquement significatives sont les suivantes :

- CI avec le stiripentol et le jus de pamplemousse
- Association déconseillée avec la clarithromycine, erythromycine, télichromycine, dronédarone, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazol, (pour le tacrolimus et la ciclosporine), nelfinavir, ritonavir,
- Précaution d'emploi avec la dalfopristine, fluconazole, inhibiteurs de protéases, nicardipine, vérapamil, diltiazem, pristinamycine, quinupristine, voriconazole (pour le sirolimus et l'Évérolimus).

Les médicaments inducteurs enzymatiques diminuent les effets des immunosuppresseurs, avec risque de rejet de greffe. Les principales interactions cliniquement significatives rapportées sont les suivantes :

- CI avec le millepertuis
- Précautions d'emploi avec la rifampicine, rifabutine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, efavirenz, névirapine.

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'immunosuppresseur devra être réalisé. Les posologies de l'immunosuppresseur seront adaptées pendant et à l'arrêt du médicament associé.

3. Inhibiteurs de la synthèse des cytokines

a) Mécanisme d'action

Les Glucocorticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ils ont la capacité d'inhiber la transcription des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires impliqués dans la réponse immunitaire comme l'IL-1, IL-2, IL-6 ou le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-alpha). La diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires retarde la présentation des antigènes du greffon aux lymphocytes T du receveur, limitant ainsi le risque de rejet. En parallèle, les corticoïdes inhibent la prolifération et l'activation des Lc T.

(1) Prednisone CORTANCYL®, Prednisolone SOLUPRED® et Méthylprednisolone SOLUMEDROL®



(a) Formulation

Les principaux glucocorticoïdes utilisés sont la Prednisone, la Prednisolone et la Méthylprednisolone.

La Prednisone CORTANCYL® existe en comprimés de 1 mg, 5 mg et 20 mg.

La Prednisolone SOLUPRED® existe en comprimés orodispersibles et effervescents de 5 mg et 20 mg.

La Méthylprednisolone SOLUMEDROL® existe en solution injectable de 40 mg, 120 mg en ville et en solution injectable de 0,5 g et 1 g à l'hôpital.

(b) Posologie et mode d'administration

En transplantation rénale, la posologie des corticoïdes peuvent varier d'un protocole à un autre.

En prévention du rejet aigu de greffe rénale, la dose initiale de SOLUMEDROL® après transplantation est de 2 à 10 mg/kg/jour en injectable. Puis un relai par voie orale avec le CORTANCYL® ou le SOLUPRED® 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 tous les quinze jours.

(c) Particularité pharmacocinétique

Le métabolisme des corticoïdes est hépatique. La Prednisone est transformée en Prednisolone par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4.

(d) Effets indésirables

- Désordres hydro-électrolytiques : la corticothérapie engendre une hypokaliémie par fuite de potassique et une rétention hydrosodée pouvant provoquer une hypertension artérielle, voire une insuffisance cardiaque congestive ;
- Troubles osseux : troubles du métabolisme phosphocalcique qui conduit à une ostéoporose ;
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux et des hémorragies ulcéreuses et des perforations d'ulcères ;
- Troubles métaboliques : intolérance au glucose, diabète sucré ;
- Troubles endocriniens : syndrome de Cushing ;
- Troubles neuropsychiques : états d'excitation avec euphorie et troubles du sommeil ;
- Phénomène de rebond : il s'observe après un traitement de longue durée en cas d'arrêt brutal de la thérapeutique.

(e) Suivi thérapeutique

La kaliémie doit être surveillée régulièrement et une hypokaliémie franche doit entraîner la prescription de sels potassiques par voie orale pour compenser. Une restriction sodée doit être entreprise même lors de doses modérées de corticoïdes. L'apport sodé provenant de la thérapeutique doit être pris en compte.

Un régime riche en calcium ou une supplémentation en calcium per os et vitamine D peut permettre de prévenir l'ostéoporose.

En cas d'antécédents ulcéreux, une fibroscopie de la muqueuse gastroduodénale doit être réalisée. En cas d'ulcères et si la corticothérapie est indispensable, un traitement antiulcéreux doit être prescrit de façon concomitante.

Le diabète sucré n'est pas une contre-indication de la corticothérapie. En revanche, une corticothérapie peut déséquilibrer un traitement antidiabétique en cours et nécessiter un ajustement des posologies des antidiabétiques.

Les troubles du sommeil peuvent être évités en prescrivant les glucocorticoïdes plutôt en début de journée (qui a en outre l'intérêt d'être plus physiologique car similaire à la sécrétion physiologique matinale du cortisol).

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci doit se faire de façon très progressive en diminuant régulièrement la posologie, afin d'éviter un phénomène de rebond.

Enfin, les troubles endocriniens doivent être particulièrement contrôlés, notamment en cas de stress chirurgical ou traumatique.

Plusieurs paramètres sont à vérifier lors de la visite chez le médecin :

- La prise de poids et la présence d'œdème (rétention hydrosodée) ;
- La tension artérielle
- L'état cutané
- La glycémie
- Le bilan lipidique
- La kaliémie
- La créatinine
- Une ostéodensitrométrie annuelle
- Un bilan ophtalmique annuel pour dépister une cataracte, glaucome cortisonique et toute baisse d'acuité visuelle.

(f) Interactions médicamenteuses

Addition du risque d'hypokaliémie lors d'association des corticoïdes avec des médicaments hypokaliémants : les diurétiques hypokaliémants (diurétiques de l'anse, les thiazidiques) et les laxatifs stimulants (bisacodyl, le docusate sodique, la magnésie hydratée). En cas d'association, une surveillance étroite de la kaliémie est nécessaire.

Cette hypokaliémie est facteur de risque de torsade de pointe. L'association de corticoïdes avec des médicaments hypokaliémants et avec des médicaments allongeant l'espace QT augmente le risque de torsade de pointe. Les médicaments allongeant l'espace QT sont les antiarythmiques de classe Ia et III, les neuroleptiques, les sétrons, les macrolides, la fluoroquinolone, certains antihistaminiques H1 (venlafaxine et ebastine), certains antidépresseurs (venlafaxine, citalopram), des

antifongiques (fluconazole, posaconazole et voriconazole). En cas d'association, la correction de la kaliémie et le suivi clinique, électrolytique et électrocardiographique doivent être initiés.

Addition du risque d'hyperglycémie lors d'association des corticoïdes avec des médicaments hyperglycémisants : des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus), des neuroleptiques, des diurétiques thiazidiques et de l'anse, les inhibiteurs de protéase du VIH, les hormones thyroïdiennes et les beta-2-stimulants. En cas d'association, une surveillance de la glycémie est primordiale.

L'association de médicaments inducteurs enzymatiques est susceptible d'induire une diminution des concentrations de corticoïdes par augmentation de leur métabolisme. Comme par exemple les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), des antibiotiques (rifampicine, rifabutine), le millepertuis et des antirétroviraux (efavirenz, ritonavir). En cas d'association, une adaptation de la posologie des corticoïdes doit être envisagée en fonction de la clinique.

L'association de médicaments inhibiteurs enzymatiques est susceptible d'induire une augmentation des concentrations de corticoïdes par diminution de leur métabolisme. Les principaux médicaments inhibiteurs enzymatiques qui interagissent avec les corticoïdes sont les macrolides (sauf la spiramycine), des médicaments cardiovasculaires (l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil), des antifongiques azolés (fluconazole, miconazole, posaconazole, le voriconazole) et le jus de pamplemousse.

Il y a une baisse de l'absorption digestive des corticoïdes en cas de prise concomitante de topiques gastro-intestinaux, antiacides et de charbon activé. La prise doit être décalée de 2 heures au moins après la prise matinale des corticoïdes.

(g) Grossesse et allaitement

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse. Les données sont nombreuses et rassurantes quant aux risques malformatifs liés à l'utilisation des glucocorticoïdes pendant la grossesse.

En cas de traitement chronique, l'allaitement est possible car la dose absorbée par le nouveau-né à travers le lait est faible. A partir d'une dose > 60 mg/ j pendant plus d'une semaine, l'allaitement est possible mais il est préférable d'attendre si possible environ 4 heures entre la prise du traitement et la tétée.

(h) Contre-indications

- Hypersensibilité à la prednisone, prednisolone, méthylprednisolone ou à l'un des excipients.
- Tout état infectieux non contrôlé
- Vaccins vivants

(116–120)

4. Médicaments cytotoxiques

a) Mécanisme d'action

Les antimétabolites inhibent la synthèse des métabolites nécessaires à la formation des acides nucléiques. L'azathioprine et le mycophénolate mofétil empêchent l'entrée

en mitose des lymphocytes T en aval de la réaction immunitaire. Ils bloquent ainsi la multiplication des Lc T.

(1) L'azathioprine IMUREL®



L'Azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine aussi indiqué comme anticancéreux. Son analogie aux bases puriques lui confère une activité antimétabolique. L'azathioprine libère, en présence de glutathion, la 6-mercaptopurine et un dérivé méthyl-nitro-imidazole qui serait à l'origine de réactions radicalaires altérant l'ADN. La 6-MP est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine grâce à l'hypoxanthine phosphoribosyl transférase (HPRT). A terme, les nucléotides physiologiques sont remplacés par des nucléotides dérivés de la 6-MP, ce qui aboutit à la synthèse d'ADN et ARN anormaux et à l'inhibition de la prolifération des Lc T.

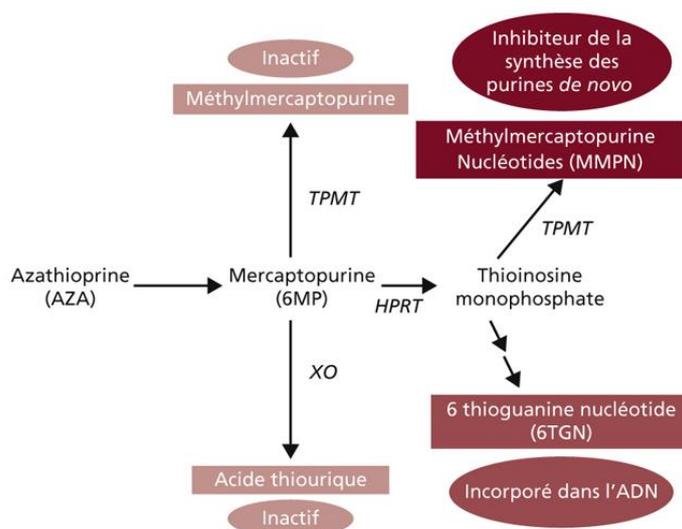


Figure 37: mécanisme d'action de l'azathioprine (121)

(a) Formulation

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

(b) Posologie et mode d'administration

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour sans dépasser 150 mg/j et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.

L'azathioprine peut être prise avec ou sans aliments, mais il est recommandé de prendre l'azathioprine avec de la nourriture en cas de problèmes intestinaux. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers.

(c) Particularité pharmacocinétique

Azathioprine est rapidement absorbée par voie orale. Métabolisé en 6-MP par la xanthine oxydase et en dérivés thio-imidazoles. Elle possède une demi vie de 30 à 60 minutes et celle de la 6-MP d'une à deux heures.

(d) Effets indésirables

- Troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémies, macrocytose, mégalo-blastose, hypoplasie médullaire ;
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissement ;
- Troubles hépatiques : cholestase et altération de la fonction hépatique ;
- Hypersensibilité : se traduit par de la fièvre associé à des vertiges, des frissons, des vomissements, des myalgies, une éruption cutanée, une hépatite, une pancréatite, une hypotension.

(e) Suivi thérapeutique

Une surveillance régulière de l'hémogramme doit être systématiquement effectuée. L'apparition d'effets indésirables hématologiques justifie une réduction de la posologie, voire un arrêt du traitement.

La prise du médicament au cours des repas permet d'éviter la survenue des troubles gastro-intestinaux qui sont rares.

En cas d'altération de la fonction hépatique, un arrêt du traitement est préconisé.

La posologie d'azathioprine est essentiellement ajustée en fonction de la tolérance au traitement. Une diminution de posologie doit être envisagée lorsque le nombre de leucocytes est inférieur à 3 giga/L. L'apparition de signes d'hépatotoxicité justifie la réduction de posologie, voire l'arrêt du traitement. La détermination des concentrations d'azathioprine en vue de l'adaptation posologique ne présente aucun intérêt du fait de sa métabolisation très rapide.

La stratégie d'optimisation de la thérapeutique par l'azathioprine consiste dans un premier temps à déterminer le phénotype de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) afin de définir le schéma posologique initial. La détermination des concentrations intra érythrocytaires des métabolites thiopuriques en particulier des nucléotides de la 6-thioguanine (6-TGN) permet d'optimiser la thérapeutique et d'évaluer l'observance du traitement.

(f) Interactions médicamenteuses

L'allopurinol et le febuxostat sont deux molécules qui inhibent la xanthine oxydase, enzyme intervenant dans le métabolisme de l'azathioprine, entraînant une accumulation des métabolites intracellulaires de l'azathioprine. L'association d'azathioprine avec l'allopurinol ou le febuxostat conduit à une insuffisance médullaire réversible mais pouvant être sévère. L'association de l'azathioprine et de l'allopurinol est contre-indiquée. L'association d'azathioprine et de febuxostat n'est pas recommandée. Cette association justifie une diminution de la posologie d'azathioprine des 2/3 ou des 3/4 de la dose habituelle et une surveillance hématologique.

L'association d'azathioprine et de ribavirine est déconseillée. Elle entraîne un risque majorée d'effets hématologiques graves par inhibition du métabolisme de l'azathioprine par la ribavirine.

L'association avec des médicaments myélotoxiques doit justifier une surveillance accrue par la NFS. Un ajustement posologique de l'azathioprine devra être discuté en fonction des résultats hématologiques. Il en est de même de l'association au ganciclovir.

(g) Grossesse et allaitement

Des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt de l'Azathioprine.

L'azathioprine est tératogène chez l'animal, cependant aucune malformation sur le fœtus chez l'homme n'a été rapportée, une suspension du traitement pendant la grossesse est envisagé dès lors que la pathologie maternelle permet de l'envisager.

La quantité de 6-mercaptopurine ingérée via le lait est très faible, l'allaitement est possible lors d'un traitement par azathioprine.

(h) Contre-indications

L'azathioprine est contre-indiqué en cas :

- D'hypersensibilité (azathioprine, 6-MP ou excipients)
- Injection de vaccins vivants atténués
- Prise d'allopurinol. L'allopurinol inhibe la xanthine-oxydase et diminue ainsi l'élimination de la 6-MP, cela expose au risque d'agranulocytose.

(122,123)

(2) Le mycophénolate mofétil CELLCEPT® et mycophénolate sodique MYFORTIC®



L'acide mycophénolique est le produit de fermentation d'un champignon, le *Penicillium brevicompactum*.

Le Mycophénolate mofétil est hydrolysée dans le tube digestif supérieur pour donner le métabolite actif l'acide mycophénolique. Alors que le mycophénolate sodique libère le principe actif à pH neutre dans l'intestin grêle. Le métabolite actif bloque la voie de novo des bases puriques en inhibant l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase (IMPDH).

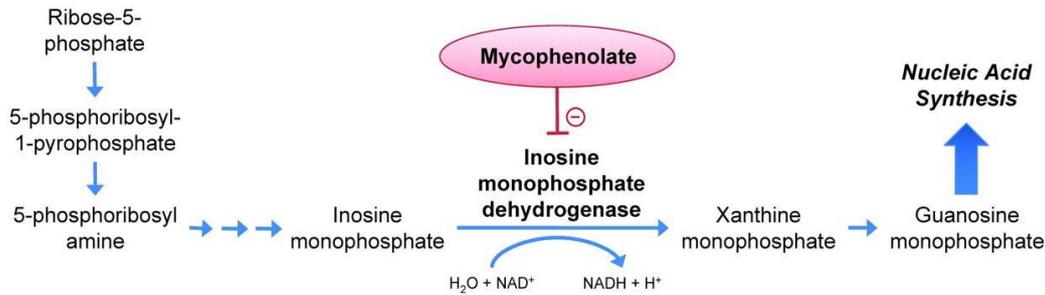


Figure 38: mécanisme d'action du mycophénolate (124)

(a) Formulation

Le CELLCEPT® existe en gélules de 250 mg, en comprimés de 500 mg et en solution buvable dosée à 1 g/5ml.

Le MYFORTIC® existe sous forme de comprimés gastrorésistants de 180 mg et 360 mg. Les comprimés gastrorésistants permettent de réduire les effets indésirables digestifs rencontrés habituellement avec le CELLCEPT®.

(b) Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe.

Pour le CELLCEPT®, la dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g), soit, pour la poudre pour suspension buvable, 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour.

Pour le MYFORTIC®, la dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1440 mg). Cette dose de mycophénolate sodique correspond, en équivalent d'acide mycophénolique, à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g) de mycophénolate mofétil. Afin de préserver l'intégrité de l'enrobage gastrorésistant, les comprimés de MYFORTIC® ne doivent pas être écrasés.

(c) Particularité pharmacocinétique

La biodisponibilité du Mycophénolate mofétil est très bonne (95%) et n'est pas modifiée par la prise alimentaire. L'absorption est très rapide par voie orale et la molécule se fixe de manière importante aux protéines plasmatiques (97%). Le mycophénolate mofétil est inactivé rapidement par le cycle entéro-hépatique et le métabolisme hépatique.

(d) Effets indésirables

- Troubles généraux : fièvre, douleurs diffuses, céphalées, asthénie ;
- Troubles hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie, anémie hypochrome, leucocytose ;
- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, vomissement, constipation, nausées, dyspepsie, candidose buccale ;
- Troubles cardiovasculaires : HTA, tachycardies ;
- Troubles hépatique : hépatite, ictères, hyperbilirubinémie ;
- Troubles cutanées : augmentation du risque de lymphome ;
- Troubles métaboliques : hyper/hypokaliémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, œdèmes ;
- Troubles du système nerveux : vertiges, insomnies, tremblements.

(e) Suivi thérapeutique

La survenue des troubles hématologiques justifie une réduction de posologie, voire un arrêt de traitement. Une surveillance régulière de la NFS doit être instaurée. En cas de troubles gastro-intestinaux, les posologies devront être également diminuées.

La posologie de mycophénolate mofétil ou de mycophénolate sodique est adaptée en fonction de la tolérance clinique. L'apparition d'une leucopénie nécessite une réduction de posologie.

Une surveillance thérapeutique par le dosage du métabolite, l'acide mycophénolique, est nécessaire. La zone cible d'AUC_{0-12H} recommandé en transplantation rénale est de 30 à 60 h.mg/L. En transplantation rénale, une valeur faible de l'AUC (0-12) du métabolite est corrélée avec un risque élevé de rejet, alors qu'une valeur élevée de l'AUC (0-12) peut augmenter la toxicité du mycophénolate. Les données de la littérature en transplantation rénale sont controversées quant à l'adaptation systématique des posologies de l'acide mycophénolique basée sur le suivi thérapeutique pharmacologique. L'étude APOMYGRE a montré un effet bénéfique du suivi thérapeutique alors que l'essai FDCC n'a pas montré d'effet bénéfique.

Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique devrait être réalisé rapidement après la mise en route du traitement dans les situations suivantes : rejet de greffe, insuffisance rénale ou hépatique, diarrhée, modifications des concentrations d'albumine, modification du traitement immunosuppresseurs associé, interactions médicamenteuses ou changement de formulation d'acide mycophénolique.

(f) Interactions médicamenteuses

L'association de l'acide mycophénolique et des antisécrétoires inhibiteurs de la pompe est à prendre en compte. Une diminution d'environ un tiers des concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique peut être observée, entraînant un risque potentiel d'inefficacité.

Une augmentation des concentrations de l'acide mycophénolique glucuroconjuguée est observée lors de l'administration concomitante d'aciclovir ou de ganciclovir et de mycophénolate mofétil ou de mycophénolate sodique, due à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire. Tous les médicaments éliminés par excrétion tubulaire rénale sont donc susceptibles d'entrer en compétition avec l'acide mycophénolique.

Les antiacides avec hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium entraînent une diminution de l'absorption du mycophénolate mofétil ou du mycophénolate sodique.

D'autre part une diminution de l'aire sous la courbe du MPA est observée lors de l'administration concomitante de fer, du fait d'une chélation de l'acide mycophénolique dans la lumière intestinale.

La cholestyramine entraîne une diminution significative de la concentration en acide mycophénolique par interruption du cycle entérohépatique. Tous les médicaments interférant avec le cycle entérohépatique sont donc susceptibles de diminuer l'efficacité de l'acide mycophénolique. En particulier, le métronidazole, en détruisant les bactéries anaérobies intestinales, entraîne une diminution de l'aire sous la courbe

de l'acide mycophénolique et de son dérivé conjugué, par suppression du cycle entérohépatique.

Enfin, il existe une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique, médiée par la Pgp lors de l'association de l'acide mycophénolique à la ciclosporine, entraînant une diminution de la concentration résiduelle et de l'aire sous la courbe du mycophénolate. Le schéma posologique standard est donc celui qui a été validé sous ciclosporine. Lors de la conversion de la ciclosporine en tacrolimus, la perte de l'interaction médicamenteuse pharmacocinétique doit conduire à la diminution de la posologie d'acide mycophénolique. L'adaptation posologique doit se faire en fonction de la clinique.

(g) Grossesse et allaitement

L'instauration de traitement par CELLCEPT® ou MYFORTYC® chez une femme en âge de procréer nécessite un résultat négatif au dosage de la β -HCG. La prescription d'une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt.

Des malformations congénitales de l'oreille moyenne ou externe ont été observées chez des nouveau-nés.

L'utilisation du mycophénolate mofétil est contre indiqué chez la femme enceinte.

Pour l'allaitement, Il existe un risque théorique d'accumulation du médicament chez le nouveau-né allaité, de ce fait l'utilisation du mycophénolate n'est pas compatible avec l'allaitement.

(h) Contre-indications

- hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, ou à l'un des excipients ;
- Chez les femmes en âge de procréer sans méthodes contraceptives efficaces et en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement ;
- Pendant la grossesse ;
- Chez la femme allaitante.

(125–128)

D'après une enquête de la société Française de transplantation, la majorité des médecins spécialistes en transplantation ne sont pas favorables à la prescription de génériques de médicaments immunosuppresseurs. Le risque de confusion pour le patient entre les différentes dénominations d'un même médicament, la complexification de l'éducation thérapeutique, ainsi que le risque de variations brutales des concentrations sanguines lors du passage d'un générique à un autre ou du passage de la molécule princeps au générique sont les principales raisons invoqués par les cliniciens contre la prescription de générique. La marge de tolérance pour les études de bioéquivalence exigée par l'ANSM est trop importante pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et les conditions des études de bioéquivalence ne sont pas adaptées à un traitement chronique.

Famille d'immunosuppresseurs	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie (transplantation rénale)
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Néoral® Sandimmun®	Traitement d'initiation : 10 à 15 mg/kg douze heures avant l'intervention chirurgicale, puis pendant une à deux semaines Traitement d'entretien : 2 à 6 mg/kg en deux prises
	Tacrolimus	Adoport®	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour (<i>per os</i>) ; 0,05 à 0,1 mg/kg/jour (voie intraveineuse [IV]) Enfants : 0,3 mg/kg/jour (<i>per os</i>) ; 0,075 à 0,1 mg/kg/jour (IV)
		Advagraf®	0,2 à 0,3 mg/kg/jour
		Modigraf®	Adultes : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour Enfants : 0,3 mg/kg/jour
		Prograf®	Adultes : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour Enfants : 0,3 mg/kg/jour
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus	Rapamune®	Traitement d'initiation : 6 mg en une dose, puis 2 mg/jour Traitement d'entretien : optimisation pour atteindre une concentration résiduelle entre 12 et 20 ng/mL
	Évérolimus	Certican®	1,5 mg/jour
Antimétabolites	Azathioprine	Imurel® Azathioprine® Gé	Adultes et enfants : 1 à 3 mg/kg/jour (maximum 150 mg/jour)
	Mycophénolate mofétil	Cellcept® Mycophénolate mofétil® Gé	Adultes : 2 g/jour Enfants de plus de 2 ans : 600 mg/m ² (maximum 2 g/jour)

Figure 39: Résumé des posologies des différentes molécules à visée immunosuppressive dans la prévention du rejet de greffe rénale (83)

Le patient insuffisant rénal sous immunosuppresseurs nécessite une surveillance hématologique hebdomadaire pendant les huit premières semaines de traitement puis trimestrielle.

Un suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs est réalisé en raison de la grande variabilité inter et intra-individuelle de la cinétique des immunosuppresseurs.

L'observance du traitement (respect des modalités de prise et de la posologie) est fondamentale pour la réussite de la greffe. Des analyses biologiques régulières sont nécessaires pour déceler les désordres métaboliques glucidiques et lipidiques induit par les immunosuppresseurs.

Il faut être vigilant vis-à-vis de l'automédication et recommander le patient de consulter le médecin en cas de symptômes inhabituels. Le patient sous immunosuppresseurs est très sensible aux infections.

(83,129)

C. Traitement d'entretien

Après 4 à 6 semaines post-transplantation, le protocole d'entretien associant classiquement **une trithérapie ciclosporine, mycophénolate, corticoïde est le schéma le plus utilisé**. Le Tacrolimus, Everolimus, Azathioprine, représentent bien entendu des alternatives thérapeutiques à la ciclosporine et au mycophénolate en fonction de la nature de l'organe greffé, de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Des protocoles de conversion peuvent être instaurés dans le but de diminuer les effets indésirables des médicaments immunosuppresseurs présents (néphrotoxicité de la ciclosporine, complication au long cours de la corticothérapie, leucopénie ou toxicité digestive du mycophénolate mofétil).

Lors d'un traitement par le Sirolimus, la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines. Les posologies de Sirolimus devront alors être réadaptées en fonction des concentrations résiduelles.

Certains centres de transplantation arrêtent la ciclosporine après 6 mois post-transplantation, ce qui contribue à une amélioration de 20 à 30 % de la fonction rénale mais ce gain est contrebalancé par une incidence accrue d'épisodes de rejet.

Les protocoles de conversions sont à envisager avec prudence, aucun critère ne permettant de savoir chez quel patient la suppression d'un immunosuppresseur peut être faite en toute sécurité.

La tendance est à une augmentation de l'utilisation du Tacrolimus aux dépens de la Ciclosporine, à une élimination précoce ou non utilisation des stéroïdes, puis au remplacement dès que possible de l'inhibiteur de la calcineurine par un inhibiteur de la mTOR.

D. Traitement curatif du rejet de greffe

Malgré la mise en place d'un traitement préventif, une crise de rejet peut survenir, le risque maximal se situant pendant la première année. Le traitement mis en œuvre est fonction de la gravité et de l'évolution du rejet.

Le traitement du rejet de greffe repose sur la mise en place d'une corticothérapie à forte dose par voie entérale. La Méthylprednisolone à une posologie de 10 à 15 mg/kg/jour pendant trois jours est préconisée.

En cas de persistance de rejet, d'aggravation et dans les cas de rejet précoce dans le premier mois post transplantation, des immunoglobulines antilymphocytaires sont associés à la corticothérapie à forte dose.

Le Basiliximab est utilisé en cas de rejet de greffe, de par sa sélectivité d'action vis-à-vis des lymphocytes porteurs de la chaîne alpha du récepteur de l'IL2.

En cas d'absence d'amélioration par les corticoïdes à forte dose, ou les immunoglobulines antilymphocytaires, un rejet corticorésistant réfractaire doit être suspecté et confirmé par l'examen histologique. Le traitement du rejet de greffe corticorésistant comprend le Tacrolimus administré par voie orale à la posologie de 0,1 à 0,3 mg/kg/j.

En cas de rejet humoral, plusieurs traitements ont été proposés pour bloquer l'action des anticorps en cause : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, plasmaphérèse, photochimiothérapie extracorporelle (la PCE est une thérapie cellulaire qui consiste à réinjecter au patient des cellules mononuclées autologues préalablement traitées ex vivo par irradiation ultraviolette A en présence de psoralène).

Le traitement curatif du rejet humoral de greffe rénal par immunoglobulines IV fait l'objet d'un protocole thérapeutique temporaire. La dose d'IgIV recommandé est soit de 0,1 g/kg après chaque échange plasmatique puis 2 g/kg sur 2 à 4 jours à la fin de la cure d'échanges plasmatiques, soit de 2 g/kg sur 2 à 4 jours.

IV. Conseils du pharmacien dans la prise en charge du patient transplanté rénale

Le pharmacien a un rôle important dans le suivi du traitement immunosuppresseur, il dispense le traitement accompagné de conseils adaptés au patient transplanté, prête attention aux effets iatrogènes possibles et à l'observance thérapeutique.

A. Prévention du risque infectieux

Le patient récemment transplanté est sous traitement immunosuppresseur intensif pendant la première année post-greffe. Une conséquence directe de cette baisse d'immunité est une sensibilité importante aux infections de tout type.

On distingue trois périodes dans la première année post-greffe :

La première période, 1^{er} mois post greffe, représente la majorité des infections avec des infections nosocomiales.

La deuxième période s'étire du deuxième au sixième mois. C'est une période de réactivation des infections latentes et d'infections opportunistes car l'immunosuppression est particulièrement forte, d'où l'intérêt de la prophylaxie antiviral et anti-infectieux à ce moment.

La troisième période débute après le sixième mois quand l'immunosuppression baisse avec l'arrêt probable des traitements prophylactiques. Le patient transplanté reste tout de même sensible aux infections communautaires.

La majorité des infections après transplantation rénale sont essentiellement d'origine bactériennes, puis virales et enfin fongiques.

1. Les infections bactériennes

Les infections bactériennes représentent la complication la plus fréquente post greffe. Le diagnostic des infections bactériennes est difficile car le tableau clinique se limite souvent à une fièvre. Concernant le traitement, les antibiotiques peuvent interférer avec les traitements immunosuppresseurs, entraîner une toxicité sur le greffon et peuvent favoriser la sélection de bactérie résistante.

Les infections les plus fréquentes post greffe rénale sont les infections urinaires et les infections respiratoires.

a) *Les infections urinaires*

Les infections urinaires se produisent essentiellement pendant la première année post greffe. Les facteurs qui favorisent ce type d'infection sont le sexe féminin, le diabète, un traitement corticoïdes et immunosuppresseurs, le sondage urinaire.

(1) Clinique

Le pharmacien est fréquemment en première ligne pour les soucis des patients transplantés du fait qu'ils se rendent plus facilement en officine et partage leurs désagréments. Le pharmacien doit pouvoir faire la distinction entre une simple infection urinaire et une pyélonéphrite aigue afin d'orienter de façon plus ou moins urgente le patient vers son médecin.

Les symptômes d'une cystite aigue sont une pollakiurie, une dysurie, une hématurie, et des douleurs sus pubienne. Concernant la pyélonéphrite aigue, les symptômes sont

la fièvre avec frisson, des douleurs lombaires, abdominales et plus ou moins une hématurie.

(2) Diagnostic

Le diagnostic de certitude est l'analyse de la bandelette urinaire qui permet de dépister une leucocyturie, la présence de nitrites, de sang et de protéines dans les urines avec la détermination du germe en effectuant un antibiogramme.

Une échographie du greffon et de la vessie peut être réalisée en fonction des situations.

(3) Traitement

Pour les cystites simples, le médecin prescrit une antibiothérapie probabiliste à large spectre couvrant les bactéries Gram négatif et positif. Puis dans un deuxième temps une antibiothérapie ciblée selon les résultats de l'antibiogramme. La durée de l'antibiothérapie est variable, si la cystite survient 6 mois après la greffe (infection précoce), l'antibiothérapie sera de 14 jours. Alors que si l'infection est plus tardive, l'antibiothérapie sera de 7 jours.

Pour les pyélonéphrites, l'antibiothérapie sera au moins de 14 jours à l'hôpital.

(4) Traitement prophylactique

L'utilisation du BACTRIM® (sulfaméthoxazole/triméthoprime) en post greffe permet de limiter le risque de pneumocystose et d'infection urinaires mais aussi sélectionne des bactéries résistantes à cette association. Le BACTRIM® est une association de deux antibiotiques antiparasitaires dont l'association est synergique.

(5) Rôle du pharmacien

Lors de la délivrance des traitements immunosuppresseurs, le pharmacien peut rappeler les règles de prévention des cystites particulièrement chez la femme.

- Boire 1,5 à 2 L d'eau par jour ;
- Avoir des mictions régulières et fréquentes toutes les 3 heures et effectuer une vidange complète de la vessie avant le coucher ;
- Uriner après les rapports sexuels ;
- S'essuyer d'avant en arrière après émission de selles ;
- Eviter les sous-vêtements synthétiques et les pantalons trop serrés qui favorise la macération et la multiplication bactérienne ;
- Avoir une bonne hygiène intime avec un savon à pH neutre ;
- En cas de règles, changer régulièrement de tampons et de protections externes ;
- Eviter la constipation avec une alimentation riche en fibre et en eau.

b) Les infections pulmonaires

Le poumon est un organe couramment infecté après une transplantation rénale de par son rôle avec le milieu extérieur. Le risque d'infection pulmonaire est importante la première année post greffe à cause de l'intensité des traitements immunosuppresseurs. Les germes responsables sont les pneumocoques (*haemophilus*) ou des germes atypiques comme *Mycoplasma*, *chlamydia* et légionelle.

(1) Clinique

Les signes cliniques sont limités à une respiration fébrile, un essoufflement. Le diagnostic est orienté en fonction du délai post greffe, de l'observance des traitements prophylactique, des traitements immunosuppresseurs et des comorbidités.

(2) Diagnostic

L'examen cytobactériologique des expectorations est un examen non-invasif mais qui n'est pas assez sensible et spécifique pour établir le diagnostic des pneumopathies infectieuses car il y a un risque de contamination buccale.

On réalise donc, une endoscopie bronchique pour effectuer des prélèvements microbiologiques. C'est un acte invasif avec une aspiration bronchique, un prélèvement et un lavage broncho-alvéolaire.

(3) Rôle du pharmacien

L'action du pharmacien est limitée dans ce contexte d'infection bactérienne respiratoire. Le pharmacien peut cependant s'assurer de la bonne observance du traitement antibiotique.

c) *Les infections fongiques*

(1) Epidémiologie

Les infections à candida représentent environ 2% des infections post greffe rénale. L'aspergillose invasive pulmonaire aggrave entre 0,7 et 4 % des transplantations rénales avec un taux de mortalité de 35%.

Ces infections fongiques ne sont pas rares pourtant un traitement prophylactique n'est pas considéré en raison des interactions avec les immunosuppresseurs, la balance bénéfice/risque est mauvaise.

Ce n'est pas la même chose pour la pneumocystose.

(2) La pneumocystose

La pneumocystose est causée par un champignon appelé *Pneumocystis jiroveci* ou *Pneumocystis carinii*. La contamination est aérienne pendant la petite enfance et est sans répercussion pathologique.

(a) Epidémiologie

En l'absence de prophylaxie, la pneumocystose toucherait 5% des transplantations rénales.

(b) Symptômes

Les symptômes se traduisent par une fièvre, une toux sèche et une dyspnée. L'ensemble des symptômes sont d'apparition brutale.

(c) Diagnostic

Un diagnostic de certitude est nécessaire afin d'écarter les pneumopathies à cytomégalovirus. Le diagnostic repose sur un lavage broncho-alvéolaire.

Les traitements utilisés en curatif et en préventif sont le BACTRIM® et le PENTACARINAT®

(d) Traitement par le BACTRIM®

(i) Formulation

Il existe deux dosages pour adulte :

- Le BACTRIM® dosé à 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime.
- Le BACTRIM® FORTE dosé à 800 mg sulfaméthoxazole et 160 mg triméthoprime.

(ii) Mécanisme d'action

Le sulfaméthoxazole est un analogue structural de l'acide paraminobenzoïque qui est le substrat de la dihydrofolate-synthétase. Le triméthoprime est un inhibiteur sélectif de la dihydrofolate-réductase. Cette association permet de bloquer la synthèse des folates à deux moments distincts.

(iii) Posologie et mode d'administration

En traitement préventif, la posologie varie de 1 comprimé de BACTRIM® par jour à 1 comprimé de BACTRIM® FORTE 3 fois par semaine.

En traitement curatif, la posologie est de 20 mg/kg/j de triméthoprime et 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 3 à 4 prises journalières par voie orale ou intraveineuse pendant 3 semaines.

(iv) Surveillance et précaution d'emploi

- Surveillance hématologique régulière (hémogramme, plaquettes, réticulocytes) ;
- Surveillance rénale et hépatique mensuelle ;
- Hydratation suffisante afin d'éviter d'éventuelles cristalluries ;
- Arrêt immédiat si trouble cutané ;
- Surestimation de la créatinine ;
- Surveillance de la kaliémie.

(v) Effets indésirables

- Troubles cutanés : éruptions cutanées prurigineuses réversibles à l'arrêt ;
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, épigastalgies et diarrhées ;
- Troubles hépatiques : augmentations des transaminases et de la bilirubine ;
- Troubles hématologiques : thrombopénies, leuconéutropénies, agranulocytoses, anémies.

(vi) Interactions médicamenteuses

Le BACTRIM® est contre indiqué avec le méthotrexate. L'association entraîne une augmentation de la toxicité hépatique.

L'association du BACTRIM® est déconseillée avec les médicaments hyperkaliémisants du fait de la majoration du risque d'hyperkaliémie.

(vii) Grossesse et allaitement

Le BACTRIM® est contre indiqué pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et déconseillé pendant les deux derniers trimestres, également déconseillé pendant l'allaitement.

(e) Traitement par le PENTACARINAT®

En cas d'intolérance au BACTRIM®, on utilise l'iséthionate de pentamidine PENTACARINAT®

(i) Formulation

Le PENTACARINAT® est sous forme de poudre pour aérosol et à usage parentéral.

(ii) Mécanisme d'action

Il semblerait que l'iséthionate de pentamidine inhibe la synthèse de l'ADN parasitaire par blocage de la thymidine synthétase.

(iii) Posologie et mode d'administration

En traitement préventif, on utilise le PENTACARINAT® en aérosol, avec une posologie d'un aérosol par mois pendant 3 à 6 mois. Il est administré avec l'aide d'un aérosol pneumatique.

En traitement curatif, la dose administrée est de 4 mg/Kg par jour pendant 14 jours, de préférence en perfusion lente.

(iv) Surveillance et précaution d'emploi

Pour l'utilisation en aérosol, une surveillance du patient est nécessaire pendant la durée de la nébulisation à cause du risque important de bronchospasme et de toux.

En cas d'administration par voie parentérale, une NFS et numération plaquettaire, un dosage de l'urée et de la créatinine, une glycémie à jeun doivent être réalisées de manière journalière. Un ECG, une surveillance rénale et hépatique et un dosage de la calcémie sont à réaliser de façon régulière.

(v) Effets indésirables

On a en cas d'utilisation en aérosol, des hypoglycémies, hypotensions, étourdissements et des toux avec plus ou moins des bronchospasmes.

En cas d'administration parentérale, on a comme effets indésirables :

- Des troubles sanguins : anémie, thrombocytopénie, leucopénie ;
- Hypoglycémie, hyperkaliémie et hypocalcémie ;
- Nausées, vomissements, troubles du goût ;
- Allongement de l'espace QT.

(vi) Interactions médicamenteuse

PENTACARINAT® est contre indiqué avec les médicaments torsadogènes à cause du risque important de trouble du rythme ventriculaire et de torsade de pointe. On a par exemple les antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques, les médicaments hypokaliémants et bradycardisants.

(vii) Grossesse et allaitement

Le PENTACARINAT® est déconseillé pendant la grossesse et il est contre indiqué pendant l'allaitement.

(f) Rôle du pharmacien

Le pharmacien a pour rôle d'assurer la bonne observance du patient vis-à-vis de son traitement et prévenir les potentiels effets indésirables. Il doit vérifier les délais de renouvellement des ordonnances et voir si elles sont compatibles avec les prises journalières recommandés.

(3) Infection virale

Le cytomégalo virus (CMV) est un virus de la famille des herpès virus. Le CMV n'existe que dans l'espèce humaine.

(a) Epidémiologie

En France, la prévalence pour le CMV est de 50% et augmente avec l'âge. Après une transplantation rénale, en 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) Transmission

La contamination par le CMV se fait par contact étroit. Le virus se transmet par la salive, le sang, le sperme, les urines, et le lait maternel.

Pour le patient transplanté, on distingue 2 cas :

Une primo-infection au CMV, en d'autres termes le receveur est naïf et va être contaminé par le donneur lors de la greffe ou par contact avec un porteur.

Et la réactivation du CMV, par la même souche ou une souche différente provenant du donneur.

(c) Symptômes

Le syndrome CMV a comme symptômes : fièvre, malaise/AEG, leucopénie, thrombocytopénie, syndrome mononucléosique, cytolysse hépatique.

Le CMV invasif avec une dysfonction d'organes, colite, atteinte médullaire, pneumonie, péricardite, néphrite et hépatite.

Le CMV représentait la première cause de mortalité en transplantation rénale avant l'utilisation des traitements prophylactiques. Aujourd'hui, une infection au CMV représente toujours une des premières causes de morbidité post transplantation. Le traitement préventif ou curatif de l'infection au CMV permet une diminution du taux de rejet aigue.

(d) Traitement

(i) *Traitement préventif*

Il est non essentielle lorsque le couple donneur/ receveur est séronégatif (R-/D-) ou en cas de donneur vivant apparenté, type de transplantation ou l'immunosuppression est plus faible.

Dans les autres cas, le traitement préventif anti-CMV est recommandé.

(ii) *Le traitement prophylactique*

Une prophylaxie anti-CMV est recommandée post greffe pour les patients à haut risque (R+/R- et D+/D-). Les trois molécules utilisées sont le ganciclovir, avec sa prodrug valganciclovir ainsi que le valaciclovir.

(iii) *Le traitement préemptif*

Le traitement préemptif est le suivi des paramètres virologiques des patients transplantés et consiste en l'instauration d'un traitement antiviral quand une virémie est détectée. Ce traitement est proposé aux sujets à faible risque (R+).

(iv) *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.

(e) *Rôle du pharmacien*

Le pharmacien peut rappeler au patient transplanté que toute fièvre est susceptible d'être signe d'une infection qu'elle soit virale, bactérienne ou fongique. Le pharmacien doit orienter rapidement le patient vers son médecin si nécessaire.

Le pharmacien doit 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.

(130–132)

B. *Prévention du risque de cancers cutanés*

On a une augmentation du risque de cancers cutanés au cours des dernières années. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la survie des greffons mais aussi de l'âge des patients transplantés.

1. *Epidémiologie*

Les patients transplantés rénaux ont trois à cinq fois plus de risque de développer un cancer par rapport à la population générale.

a) Incidences des différents cancers chez le patient transplanté rénal

(1) *Les cancers cutanés*

C'est le type de cancer le plus fréquent chez le patient transplanté rénal.

(2) *Sarcome de kaposi*

Le sarcome de Kaposi est lié à l'infection par l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8). Sa prévalence est directement liée à la séroprévalence du pays de transplantation. En France, il existe un risque de 13% de développer un sarcome de kaposi à 3 ans post-transplantation chez les sujets infectés par l'herpèsvirus humain 8.

(3) *Les syndromes lymphoprolifératifs*

C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez le patient transplanté rénal.

(4) *Les cancers de l'appareil urinaire*

Les cancers de l'appareil urinaire correspondent jusqu'à 15% des cancers du patient transplanté rénal, avec le cancer de la prostate, le cancer de la vessie et le cancer des reins natifs.

b) Les cancers cutanés

Les carcinomes sont les cancers cutanés post-greffe les plus fréquents. Le Taux d'incidence de carcinome augmente avec l'âge de la greffe. Par exemple, elle touche 5% des patients à 2 ans post greffe contre 40 à 60 % pour les patients à 20 ans post greffe.

Le risque de carcinomes spinocellulaires est multiplié par 100 et le risque de carcinomes basocellulaires est multiplié par 10.

(1) Les facteurs favorisants

La durée de l'immunosuppression est un facteur favorisant la survenue de cancer. De ce fait, l'incidence des cancers cutanés post-transplantation rénale est 6 fois plus élevée après 10 ans d'immunosuppression et 10 fois plus élevé après 20 ans d'immunosuppression.

L'intensité de l'immunosuppression est aussi un facteur aggravant le facteur de cancer cutané.

L'âge avancé du patient transplanté est un facteur favorisant le cancer cutané. En effet, on s'aperçoit en moyenne l'apparition de cancers cutanés au bout de 3 ans pour les patients ayant reçu une greffe à 60 ans contre 8 ans pour ceux l'ayant reçu à 40 ans.

L'exposition au soleil est aussi un facteur aggravant la survenue de cancers cutanés, puisqu'ils se développent essentiellement sur les zones exposées et particulièrement chez des sujets ayant eu une forte exposition au soleil.

Le phototype clair est un facteur favorisant la survenue de cancers cutanés.

(2) Les recommandations

Un examen cutanéomuqueux est recommandé avant la transplantation, à 6 mois post greffe puis tous les ans. L'apprentissage de l'auto-examen des lésions est encouragé.

Une information orale et écrite sur les risques de carcinogénèse cutanée et des mesures de prévention doit être donné avant la transplantation et répétées de manière annuelle.

(3) Rôle du pharmacien

Le pharmacien se doit de rappeler à ces patients transplantés rénaux de consulter annuellement un dermatologue et à la bonne application des règles de protection solaire.

(a) Les règles de protection solaire

Le pharmacien doit pouvoir établir un dialogue avec son patient et l'informer sur le risque de cancer cutané et rappeler les règles de protection solaire. Ces règles doivent être initiées à l'instauration du traitement immunosuppresseur.

- Eviter toute exposition au soleil entre 12 et 16 heures, car les rayons UV sont les plus intense pendant cette période.
- Les vêtements restent la meilleure protection solaire, avec un chapeau pour protéger la tête et des lunettes solaires.
- La crème solaire actif sur les UVA et UVB, avec un *sun protection factor* (SPF) supérieur à 30, idéalement à 50. La crème doit être appliquée toutes les 2 heures et renouvelé si nécessaire après chaque baignade. Elle s'applique en couche suffisamment épaisse.

Il important de rappeler que les crèmes solaires sont efficaces contre les coups de soleil mais ils ne préviennent pas l'apparition de cancers de la peau. Seuls les vêtements et l'ombre sont efficaces.

Il existe aussi des brochures à donner au patient concernant la prévention des risques solaires.

Il est bon de rappeler que l'exposition aux UV artificiels est contre indiquée. Le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) a classé les radiations UV des lampes de bronzage artificiel comme agents cancérogènes avérés pour l'homme.

(b) Les phototypes

Le phototype clair est un facteur de risque de sensibilité aux UV. Il cause un risque accru de cancer cutané. Le pharmacien doit rappeler les règles de protection solaires pour tous patient transplantés mais d'avoir une attention particulière pour les phototypes I, II, III

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction au soleil
I	Peau très claire avec taches de rousseur Cheveux blonds ou roux Yeux clairs	Ne bronze pas Coups de soleil systématiques
II	Peau très claire Taches de rousseur au soleil Cheveux châains ou blonds Yeux clairs	Bronze facilement Coups de soleil fréquents
III	Peau clair Cheveux châains/blonds	Bronze progressivement Coups de soleils occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châains/bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleil peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux/yeux foncés	Bronze facilement Cous de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux foncés Yeux foncés	Coups de soleil très rares

Tableau 8: la description des différents phototypes

Plus le phototype du patient est clair, plus la protection solaire doit être efficace pour le protéger au mieux.

(c) L'auto-examen de la peau

L'examen de la peau fait partie du dépistage des cancers cutanés. Il est essentiel que le patient se forme à cette pratique. Le pharmacien doit s'assurer que les patients ont connaissance de son déroulement.

Il se fait 3 ou 4 fois par an et dure une quinzaine de minutes. Il est mieux de réaliser cet examen avec son conjoint si possible pour examiner toutes les parties du corps.

(i) Déroulement

L'auto-examen doit se faire dans une pièce bien éclairée devant un grand miroir et un miroir amovible en complément.

L'examen se fait dans cet ordre : visage, oreilles, torse, devant des jambes, les aisselles, avant et arrière des bras, les mains, les parties intimes, l'arrière des jambes, les pieds, le dos, les épaules, le cou et le cuir chevelu.

(ii) *Les signes d'alerte*

- **A** comme **Asymétrie**
- **B** comme **Bords irréguliers**
- **C** comme **Couleurs multiples**
- **D** comme **Diamètre supérieur à 6mm**
- **E** comme **Extension progressive** (augmentation de taille)
- **F** comme **Fragilité** (saignement ou squames)

Il est conseillé de prendre en photo les grains de beauté 3 à 4 fois par an afin de les suivre l'évolution plus facilement.

Le pharmacien est un acteur essentiel de prévention de mélanome en rappelant les règles de protection solaire lors des premières prescriptions d'immunosuppresseurs, en début d'été, ou avant le départ en vacances de son patient. Grâce à sa vigilance et ses connaissances, il pourra donner des explications claires sur l'apprentissage de l'auto-examen, sur le choix de la crème solaire, le phénotype du patient et d'autres moyens de protection par rapport au soleil. Le pharmacien doit rappeler les contrôles chez le dermatologue qui doivent se faire annuellement et plus fréquemment en cas de patient à risque.

(133,134)

C. Prévention du risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire est la première cause de mortalité des patients transplantés rénaux (devant les infections et les cancers). Le taux annuel d'événements cardiovasculaires des patients greffés est cinquante fois plus élevé que la population générale.

La transplantation rénale reste tout de même un bon bénéfice en termes de survie globale avec un allongement de 6 à 8 ans l'espérance de vie des patients diabétiques, artéritiques ou coronariens en insuffisance rénale chronique.

La HAS a publié des recommandations sur le suivi du patient transplanté rénale à partir de 3 mois post greffe.

Elle recommande :

- Un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg. L'automesure tensionnel est recommandée pour améliorer le suivi ;
- Une mesure de glycémie à chaque consultation pour dépister un diabète ;
- Le calcul de l'IMC à chaque consultation pour dépister l'obésité avec une prise en charge diététique adaptée ;
- Une mesure du taux de LDL cholestérol tous les 6 mois avec une cible inférieure à 1 g/l ;
- Evaluation cardiaque annuelle avec réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie ;
- Arrêt du tabagisme et la pratique d'une activité physique ;

- La prescription d'aspirine à faible dose chez les patients à hauts risque cardiovasculaire ou en cas de cardiopathie ischémique.

(135)

1. L'hypertension artérielle

C'est la principale complication non immunologique (60 à 80%) chez les transplantés rénaux. Elle est causée par le greffon avec la sténose de l'artère du greffon, une néphropathie chronique d'allogreffe, récurrence de la néphropathie initiale. Mais aussi, elle peut être causée par les reins natifs avec sécrétion de rénine ou d'autres vasoconstricteurs. Puis, elle peut avoir pour origine les médicaments immunosuppresseurs avec l'action des corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine.

a) Conséquences de l'HTA

L'HTA du patient transplanté est une cause majoritaire de la mortalité cardiovasculaire. Il existe une corrélation entre l'HTA à un an post greffe et la survie globale des patients, on a augmentation entre la pression artérielle à un an et la perte du greffon.

b) Le traitement

En plus des règles hygiéno-diététiques, l'hypertension artérielle du patient greffé rénal est traité par des antihypertenseurs (bétabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs d'angiotensine II et les diurétiques). Le médecin peut prescrire une association de deux ou trois antihypertenseurs pour traiter efficacement l'hypertension. La modification du traitement antihypertenseur ne doit pas être faite de manière simultanée avec celle du traitement immunosuppresseur afin d'éviter facilement l'apparition d'effets indésirables ou mesurer l'efficacité d'un traitement.

2. Les hyperlipidémies

Les dyslipidémies chez le patient greffé rénale correspondent à une augmentation des taux plasmatiques des triglycérides sanguins et du cholestérol total.

Les facteurs de risque favorisant les dyslipidémies sont :

- 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 ;
- Intolérance au glucose, diabète ;
- Médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, anticalcineurines et inhibiteurs de mTOR).

a) Intérêts de la prise en charge des dyslipidémies

La prise en charge médicamenteuses sous statine, des patients greffés rénal a diminué de 32% le taux de LDL-cholestérol avec une diminution de 35% de l'incidence de mort cardiaque ou infarctus du myocarde.

b) La prise en charge de l'hyperlipidémie

Les patients greffés rénal sont considérés à haut risque cardiovasculaires par l'HAS. De ce fait, l'objectif des traitements est de maintenir le LDL-cholestérol un taux inférieur à 1 g/L. Le régime hypocalorique et hypolipidique, une diminution de la consommation d'alcool ainsi qu'une activité physique modérée sont rarement suffisant pour atteindre les recommandations de LDL-cholestérol. Il est souvent inévitable de recourir aux statines.

3. Le diabète

a) Définition

Selon OMS, le diabète se défini par la présence de symptômes (polyurie, polydipsie, perte de poids) associé à une glycémie à jeun supérieur à 1,26 g/L ou d'une glycémie post prandiale supérieur à 2 g/L.

L'hyperglycémie modérée à jeun est définie par une glycémie comprise entre 1,1 g/L et 1,26 g/L.

La prévalence du diabète post transplantation augmente avec l'âge de la transplantation, elle double à partir de 3 mois à 36 mois post transplantation.

b) Les facteurs de risques

Les facteurs de risques liés au receveur sont :

- L'âge ;
- Le sexe masculin ;
- Antécédents familiaux ;
- Surpoids ou obésité (IMC > 25 ou 30 kg/m²) ;
- L'origine afro-américaine et sud-américaine ;
- Le niveau d'éducation bas ;
- Infection à hépatite C ;
- Troubles de glycémie à jeun et intolérance au glucose pré-transplantation.

Les facteurs de risques liés à la transplantation sont :

- Le sexe masculin du donneur ;
- Le donneur cadavérique par rapport au donneur vivant ;
- Infection à CMV ;
- Episode de rejet aigue ;
- Traitement par le tacrolimus, inhibiteur de mTOR et les corticoïdes.

c) Conséquences post-transplantation

Les patients transplantés rénales avec un diabète ont une espérance de vie inférieure de 5 ans par rapport aux patients greffés normo glycémique. C'est la conséquence directe d'un plus grand risque d'évènements cardiovasculaire pour les patients diabétiques post transplantation.

d) Prévention des risques de survenue de diabète post transplantation

Les facteurs de risques modifiables sont le poids du patient, les infections à hépatite C et CMV ainsi que le traitement immunosuppresseur.

La surcharge pondérale est le facteur de risque de diabète post transplantation le plus fréquent. Pour diminuer ce risque, un respect des règles hygiéno-diététiques stricts est nécessaire avec l'aide d'un nutritionniste.

Le patient atteint du virus de l'hépatite C en attente de transplantation peut être traité afin d'éliminer le virus.

Pour diminuer le risque de primo-infection ou de réactivation au CMV, on utilise des traitements prophylactiques continus.

e) Les traitements immunosuppresseurs

Le risque de diabète post greffe est plus important avec l'utilisation de tacrolimus par rapport à la ciclosporine. Une diminution significative de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée avec l'utilisation de la ciclosporine par rapport au tacrolimus.

De même pour les corticoïdes qui sont connus pour induire un diabète par insulino-résistance. Le risque de diabète post transplantation est plus élevé chez les patients avec un traitement stéroïdes à long terme.

Il est essentiel de repérer les patients à haut risque de diabète de manière précoce afin de proposer un protocole d'immunosuppression adapté. Ainsi, la ciclosporine est à privilégier par rapport au Tacrolimus et un arrêt rapide des corticostéroïdes pour limiter la survenue de diabète post transplantation.

(136,137)

4. Les mesures hygiéno-diététiques

La prise en charge d'un patient obèse, diabétique ou hypertendu sera différente d'un patient avec un IMC normal, normo glycémique et non hypertendu.

Cependant, il est essentiel de rappeler des règles hygiéno-diététiques pour un bon équilibre alimentaire.

a) Equilibre alimentaire

(1) Apport énergétique quotidien et répartition

L'apport énergétique quotidien est l'énergie nécessaire à l'organisme pour effectuer les fonctions essentielles comme le métabolisme de base, la thermorégulation et les fonctions subsidiaires comme l'activité physique. L'apport énergétique est individuel et dépend de l'âge, du sexe, de la masse musculaire et de l'activité physique mais en moyenne on a 2400 Kcal/j pour un homme de 70 kg et 1900 Kcal/j pour une femme de 60 kg.

Cette énergie est issue de la digestion et de l'assimilation de cinq nutriments :

- Les protéides (4 Kcal/g d'aliment) ;
- Les glucides (4 Kcal/g d'aliment) ;
- Les lipides (9 Kcal/g d'aliment) ;
- Les vitamines et sels minéraux (0 Kcal/g d'aliment).

La répartition idéale de l'apport énergétique total (AET) devrait être de :

- 15 % pour les protéines ;
- 35-40 % pour les lipides ;
- 45-50 % pour les glucides.

L'apport protéique d'origine animale et végétale doit être égal.

L'apport lipidique recommandé sont les AG mono-insaturés (>60%), les AG polyinsaturés (<15%) et l'apport lipidique a limité sont les AG saturés (<25%).

Les sucres rapides doivent être limités <10% de l'apport glucidique.

(a) Les sept groupes d'aliments

- Groupe 1 : Les boissons
 - Eau à volonté pendant ou en dehors des repas ;
 - Limiter les boissons sucrées (sodas/ jus de fruits) ;
 - Favoriser les boissons peu sucrées (thé/café).
- Groupe 2 : Fruits et légumes
 - 5 portions de fruits et légumes par jour ;
 - A chaque repas ;
 - Cuits, crus, naturels ou préparés ;
 - Frais, surgelés ou en conserve.

Les fruits et légumes ont le bénéfice d'être riche en vitamines, minéraux, fibres et pauvres en sucres et lipides.

- Groupe 3 : Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs
 - A chaque repas selon l'appétit et l'activité de l'individu ;
 - Privilégier les céréales complètes plus riches en fibres ;
 - Privilégier la variété.

Les féculents et les légumes secs sont la source principale de glucides d'absorption lente. Ils sont riche en fibres et pauvres en lipides particulièrement les céréales complètes et les légumineuses.

- Groupe 4 : Lait et produit laitiers
 - 3 à 4 produits laitiers par jour ;
 - Privilégier la variété : lait de vache/chèvre, yaourt, fromages à pâte cuite (riche en calcium).

Les produits laitiers sont la principale source de calcium de l'alimentation. Les fromages sont aussi riches en lipide donc il faudra limiter leurs consommation.

- Groupe 5 : Viandes, volailles, produits de la pêche et œufs
 - 1 à 2 fois par jour ;
 - Privilégier les viandes maigres comme les volailles ;
 - Limiter les viandes grasses comme le mouton, le porc ;
 - Manger 2 fois par semaine du poisson.
- Groupe 6 : les matières grasses
 - Limiter la consommation des graisses d'origine animale ;
 - Privilégier les graisses d'origine végétale.

Ce groupe permet l'apport des acides gras essentiels, non synthétisés par l'organisme.

- Groupe 7 : Les produits sucrés

- Limiter la consommation de sucres rapides (pâtisseries, viennoiseries...);
- Limiter les boissons sucrées.

Il existe 2 repères nutritionnels qui s'additionnent aux sept groupes d'aliments

- Le sel
 - Limiter la consommation en diminuant le sel dans les eaux de cuisson et dans l'assiette, limiter les biscuits apéritifs salés, la charcuterie, les plats industriels et le fromage ;
 - Préférer les aromates pour relever les aliments.

La consommation de sel recommandé est de 8 g pour les hommes et 6,5 g pour les femmes.

- L'activité physique
 - 30 minutes de marche rapides par jour si l'état de santé le permet.

Après avoir introduit de façon générale les bases de l'équilibre alimentaire, on va s'intéresser maintenant au patient transplanté rénal. Ce type de patient est à haut risque cardiovasculaire avec une hypertension artérielle, un diabète de type 2, une obésité et une dyslipidémie associée. Les mesures hygiéno-diététiques essentielles font partie de la prise en charge globale de ces pathologies.

(b) Recommandations nutritionnelles post transplantation

L'apport énergétique total recommandé est de 30- 35 Kcal/kg dont un apport protéique de 1,3-2 g/kg pendant 3 mois post greffe, afin d'avoir une phase d'anabolisme post-opératoire.

Par la suite, une diminution de ces apports est recommandée, avec un apport énergétique total de 25-30 kcal/kg et 0,8-1,2 g/kg d'apport de protéines pour limiter la prise de poids et conserver le rein par un apport modéré en protéine.

(c) L'hygiène alimentaire

Le patient transplanté et immunodéprimé par son traitement doit faire attention à son alimentation au cours de la 1^{ère} année post greffe et notamment pendant les 3 premiers mois pour limiter le risque d'infections par l'alimentation.

Tous les produits surgelés, en conserves et UHT sont permis. Lors de la préparation et la consommation, il faut bien se laver les mains et éloigner les animaux domestiques de la cuisine. Il est important de laver avec soin les fruits et légumes.

Pour diminuer le risque de salmonellose et listériose, il faut :

- Eviter les produits laitiers non pasteurisés ;
- Eviter les fromages à la coupe et à moisissures externes ou internes :
 - Privilégier les fromages à pâte cuite (gruyère, comté, emmental) ;
 - Fromages fondus (Kiri, vache-qui-rit) ;
 - Fromages de hollande (gouda, edam, mimolette) ;
 - Fromages au lait pasteurisé.

- Eviter les œufs quand le jaune est cru ou peu cuit (à la coque, mollet, pochés, au plat ou en mayonnaise maison) ;
- Les viandes et poissons crus sont à proscrire (sushis, carpaccio).

(2) L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est souvent associée aux maladies cardiovasculaires, à une surcharge pondérale, un diabète ou une dyslipidémie. Cependant, il existe des cas d'hypertension artérielle isolées.

On recommande donc un apport de 4 à 6 g de chlorure de sodium par jour pour tous les patients hypertendus.

Les mesures hygiéno-diététiques de l'HTA ont pour but de diminuer la consommation en sel et augmenter celle du potassium. On encourage une réduction pondérale avec un régime alimentaire riche en fruits et légumes et on limite la consommation d'alcool. L'exercice physique adapté à l'état du patient est primordial pour le contrôle de la tension artérielle et une réduction pondérale efficace.

(a) Réduction de la consommation en sel

Il est essentiel d'éduquer le patient sur les aliments riches en sodium. Les aliments riches en sel sont la charcuterie (saucisson sec, jambon sec), les bouillons (légumes ou viandes), les sauces et condiments mais aussi la morue et les anchois. Les aliments riches en sel peuvent être consultés sur le site de l'ANSES table Ciqual.

(138)

Il faut conseiller au patient de ne pas mettre la salière sur la table et de limiter de saler les aliments lors de la cuisson et favoriser l'utilisation d'arômes, de condiments (poivre, ail, oignon, échalote, épices).

La réglisse est déconseillée en raison de l'action hypertensive de la *glycyrrhizine*.

Le pharmacien doit être vigilant sur la forme galénique des médicaments. En effet, il faut déconseiller les formes effervescentes pour le patient hypertendu car la teneur en sel est importante. Il faudra donc privilégier les formes comprimées secs ou les sachets.

(b) Augmentation des apports en K⁺, Mg et Ca

L'alimentation générale des français est souvent trop riche en sel et pauvre en potassium. Une alimentation riche en potassium de 60 à 120 mmol/jour entraîne une diminution de la tension artérielle. Il est donc fondamental d'encourager une alimentation riche en potassium. Le potassium est présent en grande quantité dans les fruits secs et oléagineux de même que les légumes.

Les aliments riches en potassium sont les abricots secs, pruneaux, amandes, cacahuètes grillées, le chocolat noir, les lentilles, les épinards, l'avocat, les champignons.

Il faut cependant surveiller la kaliémie du patient, on n'élimine pas le risque d'hyperkaliémie.

(c) Réduction pondérale

Parmi les HTA, 11 à 25 % seraient dus uniquement à un excès pondéral. Une alimentation équilibrée contribue à elle seule à améliorer le contrôle de l'HTA. Pour un kilo de poids perdu, on a une réduction de 1,1/0,9 mmHg.

(d) Exercice physique

Une pratique sportive adaptée permet une réduction pondérale mais aussi une action bénéfique sur l'hypertension. Un exercice aérobie (endurance ou cardio) est recommandé pour les patients hypertendus, on obtient de très bon résultat avec des réductions tensionnel marquées. Chez le patient transplanté, une marche active de 30 min quotidienne est préconisée si son état le permet.

(e) Alcool et tabac

Selon HAS, on limite la consommation d'alcool à 3 verres/ jour chez l'homme (30g/jour) et à 2 verres/ jours chez la femme (20g/jour).

Le tabagisme incident est délétère pour la survie du greffon et le patient. En effet, le tabagisme après la greffe est associé à un risque accru de perte de greffon de 46% et de décès (risque multiplié par 2,32).

(3) L'obésité

L'obésité est une maladie chronique caractérisée par un excès de masse grasse responsable de conséquences délétères pour la santé. Le degré de l'obésité est estimé à l'aide de l'indice de masse corporelle. L'IMC se calcule par le poids (kg) divisé par la taille au carré (m²) et elle s'exprime en kg/m².

L'IMC a des limites car elle ne prend pas en compte le sexe, la masse musculaire et la masse osseuse. Cependant on peut classer facilement les différents stades IMC (cf Figure 40).

Résultat	Correspondance
< 16,5	Dénutrition ou famine
16,5 - 18,5	Maigreur
18,5 - 25	Corpulence normale
25 - 30	Surpoids
30 - 35	Obésité modérée
35 - 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide ou massive

Figure 40: classification des différents stades IMC selon OMS (139)

Un patient obèse possède des comorbidités cardiovasculaires, cela va entrainer une prise en charge nutritionnelle pour réduire son excès pondérale et diminuer sa mortalité cardiovasculaire. On recommande une réduction pondérale entre 5 et 15 % du poids total. Une prise en charge global (nutritionnel, psychologique et physique) et personnalisé est nécessaire dès l'inscription sur la liste d'attente d'organe.

(a) La prise en charge nutritionnelle

- L'apport énergétique

On va changer les habitudes nutritionnelles du patient et supprimer les comportements alimentaires qui aboutissent à l'excès de poids. Il faut encourager la prise d'un petit déjeuner copieux et ne pas faire de saut de repas. Il faut éviter le grignotage le long

de la journée. On peut proposer une collation dans l'après-midi comme par exemple un fruit, un yaourt.

Il faut limiter la consommation d'alcool car c'est une source d'énergie importante (1 gr d'alcool= 7 Kcal).

- Les courses

Il est conseillé de faire les courses après un repas, cela limite les achats plaisirs. Il est bien d'organiser un programme alimentaire pour la semaine, se contenter de suivre une liste de courses et ne pas se laisser tenter par les rayons du supermarché. Il peut être judicieux pour le patient de lire la composition et les étiquettes nutri-score sur les emballages.

- Les repas

Il est essentiel que le patient soit impliqué dans la réalisation de ses repas. Le patient doit prendre le temps de manger, de mastiquer cela fait partie du processus de digestion et de rassasiement. Un repas pris lentement aura une plus grande satiété qu'un repas sur le pouce.

Pour éviter les grignotages, il faut avoir une sensation de satiété jusqu'au repas suivant. La consommation d'aliments riches en fibres et de glucides à index faible glycémique et d'absorption lente (féculents, légumineuses) est essentielle.

(b) L'activité physique

La prise de poids est favorisée par la sédentarité. Il faut conseiller de marcher plus avant de proposer une activité physique.

On peut conseiller :

- Privilégier la marche ou le vélo pour aller au travail, s'arrêter un arrêt de métro ou garer son véhicule un peu plus loin ;
- Privilégier les escaliers à la place de l'ascenseur ;
- Marcher 30 à 45 minutes par jour ;
- Proposer des activités plus soutenues par la suite comme la natation qui permet de s'affranchir du poids de l'individu.

On encourage le patient à casser le cycle de la sédentarité, il est conseillé de pratiquer 2H30 d'activité modérée par semaine.

(4) Les dyslipidémies

Les dyslipidémies sont fréquentes chez le patient transplanté rénale. La raison principale est le risque majeur d'hyperlipidémie secondaire aux traitements immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes et sirolimus). L'objectif pour le patient greffé rénale au niveau du LDL-cholestérol est un taux inférieur à 1 g/L car il est considéré comme patient à haut risque cardiovasculaire. Les traitements hypocholestérolémifiants (Statines ou fibrates) et une supplémentation en acide gras essentiels peuvent être insuffisants pour parvenir à cet objectif. La prise en charge doit être accompagnée de mesures hygiéno-diététiques pour limiter les apports en lipide dans l'alimentation et favoriser les AG végétale (mono et polyinsaturées) par rapport aux AG animale.

Cela nécessite une modification de la ration lipidique de manière quantitative et qualitative.

La consommation AG saturés avec un fort potentiel athérogène doit être réduite car elle entraîne une augmentation du LDL-cholestérol et une diminution du HDL-cholestérol.

La consommation AG mono-insaturés doit être privilégiée, comme par exemple l'acide oléique présent dans l'huile d'olive, ils réduisent le LDL-cholestérol.

Les AG polyinsaturés oméga 6 (par exemple l'acide linoléique) sont excellent, ils sont majoritairement présents dans les huiles de pépin de raisin, de maïs, de tournesol.

Les AG polyinsaturés oméga 3 comme par exemple l'acide alpha linoléique retrouvé dans les huiles végétales (noix, colza, lin) et dans les poissons gras (saumon, thon, maquereau, sardine, anchois) sont aussi indispensables.

Le ratio des AG polyinsaturés oméga 3 et oméga 6 doit être idéalement de 1/5 pour être bénéfique sur le plan cardiovasculaire. En réalité, le ratio moyen se situe autour de 1/10, il faut donc favoriser la consommation de poissons gras riche en oméga 3.

(140)

Il faut absolument limiter la consommation des produits contenant des graisses cachées comme les frites, chips, les pâtisseries, les biscuits, les gâteaux, les viennoiseries. Mais aussi limiter les acides gras trans présents dans les graisses animales, très utilisés dans les plats industriels.

En résumé, il faut diminuer les apports en AG saturés et AG trans. Augmenter les apports en AG essentiels oméga 3 et 6 avec un ratio 1/5.

(a) Conseils associés

Il faut limiter la consommation d'aliments riches en AG saturés comme la charcuterie et le fromage. Une portion de 30 g de fromage par jour est autorisée pour son apport calcique. De plus, la consommation de l'huile de palme et de coprah est déconseillée car très riche en AG saturé d'origine végétale. Ils sont très utilisés dans les préparations de pâtes feuilletées, les pâtisseries et viennoiseries industrielles. De même pour le beurre, qui est aussi une source significative d'AG saturés.

On conseille d'augmenter la consommation AG polyinsaturés oméga 3 en mangeant une portion de 100g de poisson gras (maquereau, saumon, sardine, anchois, anguille, thon) trois fois par semaine.

Il est judicieux de choisir les huiles végétales pour l'alimentation. On va privilégier les huiles riches en oméga 3 (huile de colza, noix, lin, soja) pour atteindre un ratio oméga 3/oméga 6 proche de 1/5.

(5) Le diabète de type 2

Les patients atteints de diabète de type 2 doivent prêter attention à l'apport glucidique journalière qui doit représenter 50% de l'apport énergétique total.

Les mesures hygiéno-diététiques vont pouvoir lutter contre l'insulinorésistance, réduire les hyperglycémies postprandiales et les hypoglycémies.

(a) La lutte contre l'insulinorésistance

Le premier moyen de réduire l'insulinorésistance est la réduction de la surcharge pondérale. Le second moyen est l'activité physique. Les mesures diététiques vues dans la prise en charge de l'obésité sont transposables. On conseille la réduction de l'apport calorique journalier de 5 à 15 % en fonction de la surcharge pondérale et on favorise les activités physiques selon l'état du patient pour contrer cette sédentarité.

(b) La réduction des hyperglycémies postprandiales

On conseille de privilégier les aliments à index glycémique bas le long de la journée pour diminuer les pics importants de glycémies. L'indice glycémique (IG) est la faculté d'un aliment à provoquer une augmentation de la glycémie après son ingestion par rapport à un aliment de référence.

L'indice glycémique d'un aliment est calculé en mesurant l'effet sur la glycémie de 50g de glucides contenus dans un aliment par rapport à l'ingestion de 50g de glucose. Il permet de classer les aliments selon des valeurs comprises entre 0 et 100 (plus l'index est élevé, plus l'aliment perturbe la glycémie)

(141)

L'IG d'un aliment varie s'il est absorbé seul ou avec d'autres aliments (lipides ou fibres alimentaires) qui peuvent la diminuer. L'IG diffère avec la cuisson de l'aliment, plus un aliment est cuit plus l'IG augmente. L'IG d'un aliment peut augmenter en fonction de son état physique, plus il sera liquide, broyé, moulu et plus son absorption sera rapide.

La charge glycémique corrèle l'index glycémique d'un aliment à la quantité de glucides présents dans la portion de l'aliment étudié. Elle apporte une vision plus précise et plus pratique de l'effet de la ration consommée sur les variations de glycémie.

Calcul de la Charge Glycémique :
$\frac{\text{Index Glycémique} \times (\% \text{ de glucides} \times \text{portion (g)})}{100}$

Exemples :

- Lentilles : $(30 \times (17 \times 150 / 100)) / 100 = 7,5$

- Céréales du petit déjeuner : $(82 \times (83 \times 30 / 100)) / 100 = 20,4$

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Ananas	9,7	150	11	59
Chips	8,9	30	53	56
Dattes sèches	8,4	30	63	45
Haricots blancs	8,2	150	14	39
Melon	7,8	200	7	65
Lentilles vertes (cuites)	7,1	150	17	28
Pêche	6,9	150	11	42
Amarante (grains)	6,8	30	65	35
Petits pois (frais)	8,6	200	8	54
Sirop d'érable	6,5	15	67	54
Pomme	5,9	150	11	36
Fèves cuites	5,7	150	6	63
Orange	5,4	150	8	45
Cerise	5,3	150	14	25
Poudre chocolatée sucrée	4,6	10	80	58
Betterave cuite	4,5	100	7	64
Carotte cuite	3,9	200	5	39
Lait ½ écrémé	3,9	250	5	31
Kiwi	3,8	80	9	53
Sucre blanc	3,5	5	100	70
Flocon d'avoine (cuit)	3,4	50	12	59
Sucre roux	3,4	5	97	70
Pois chiches cuits	3,2	150	21	10
Haricot vert	3	200	5	30
Pruneau	3	20	52	29
Betterave crue	2,9	100	10	30
Lait de soja	2,9	100	7	42
Chocolat noir (70% cacao)	2,3	30	33	23
Farine de soja	2	50	16	25
Lait d'amande	1,8	100	6	30
Céleri rave (cru, remoulade)	1,6	80	6	35
Noix de cajou	1,4	30	22	22
Carotte crue	1,1	100	7	16
Chou-fleur (cuit)	0,8	200	3	15
Tomates (cruées)	0,5	100	2	30
Épinards (cuit)	0,5	200	2	15
Cacahuète, noix et pistaches	0,4	30	10	13
Tofu	0,2	100	2	15
Amandes	0,1	30	1	15

Figure 41: aliments avec charge glycémique faible <10 (142)

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Spaghettis al dente (cuits 5 mn)	19,3	150	28	46
Croissant	19,2	70	41	67
Banane bien mûre	18,7	125	23	65
Patate douce (cuite au four)	17,3	200	16	54
Frites	16,8	150	20	56
Quinoa (cuit)	16,7	150	21	53
Pâtes complètes	15,1	150	24	42
Tapioca (cuit)	14,9	100	89	93
Miel	14,8	30	81	61
Pain de mie (blanc)	14,5	40	49	74
Farine d'épeautre intégrale	14,1	50	63	45
Boullghour (cuit)	13,4	150	19	47
Raisins secs	12,7	30	66	64
Banane pas trop mûre	12,6	125	21	48
Pain de seigle	12,6	60	47	45
Brioche	12,1	40	48	63
Confiture	11,9	30	60	66
Jus d'orange pressé, sans sucre	11,3	250	9	50
Raisin	11,1	150	14	53
Haricots rouges (boîte)	11	150	14	51

Figure 42: aliments avec charge glycémique moyenne 11-19 (142)

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Pop-corn sans sucre	42,6	125	62	55
Couscous / semoule (cuite)	35,1	150	36	65
Pommes de terre (au four)	33,6	200	20	84
Baguette courante	32,5	60	57	95
Riz blanc standard (cuit)	31,8	150	29	73
Pomme de terre cuite à l'eau avec peau	31,2	200	19	82
Riz gluant (précuit)	29,4	150	20	98
Farine de maïs	26,5	50	76	70
Riz sauvage cuit	24,8	150	29	57
Purée de pommes de terre	24,4	200	14	87
Farine semi-complète (blé)	22,4	50	69	65
Biscotte	21,6	40	72	75
Pain au chocolat	21,6	70	48	65
Sodas	21,5	330	11	65
Châtaigne, marron	21,1	150	26	54
Pain complet	20,7	60	50	69
Céréales du petit déjeuner (Corn Flakes)	20,2	30	83	81
Farine complète (blé)	20,1	50	67	60
Spaghettis blancs, bien cuits	20	150	23	58

Figure 43:aliments avec charge glycémique élevée >20 (142)

Par conséquent, pour répartir au mieux les glucides sur la journée il est conseillé de :

- Consommer un fruit par repas ;
- Consommer des féculents à chaque repas (pain multicéréale ou complet, pâtes, riz, légumineuses) ;
- Favoriser la cuisson « al dente » des féculents et préférer les pommes de terres cuites à l'eau plutôt que des purées ;
- Consommer une portion de légume aux deux repas principaux ;
- Consommer un produit laitier par repas ;
- Si besoin, consommer un produit laitier, un fruit, une source de glucide lents pour la collation en milieu d'après-midi ;
- Limiter la consommation de produits à index glycémique élevé ;
- Favoriser une alimentation riche en fibre alimentaire (20-30 g par jour).

(c) Eviter les hypoglycémies

Les glucides ne sont pas à proscrire chez le diabétique. En consommant des féculents à index glycémique bas et à absorption lente à chaque repas on diminue le risque d'hypoglycémie.

La collation en milieu d'après-midi est judicieuse pour remédier à l'hypoglycémie dans la journée.

Le patient ne doit jamais sauter de repas, surtout en cas de prise d'antidiabétiques oraux.

Ainsi, les mesures hygiéno-diététiques font bien partie de la prise en charge post greffe du patient transplanté rénale. Avec l'aide du nutritionniste, le patient reçoit un programme individualisé avec des conseils à l'apprentissage du bon équilibre alimentaire. Le pharmacien a aussi un rôle, étant le 1^{er} interlocuteur en termes de fréquence avec le patient. Il peut donner des conseils diététiques et appuyer les propos du nutritionniste pour faire adhérer le patient au programme. Le pharmacien oriente le patient dans sa recherche en fournissant par exemple des brochures de guide alimentaire ou les listes d'aliments riches en sel, index glycémique élevée, fibres alimentaires, acides gras essentiels. (135,136,143,144)

5. Activité physique

Afin d'éviter la prise de poids avec la prise des médicaments immunosuppresseurs, avec notamment les corticoïdes, une activité physique est recommandée. L'activité physique est en plus bénéfique pour la santé du patient, pour son moral et son sommeil.

Lors de la période péri-opératoire et trois mois suivant la greffe, le patient ne doit pas porter des choses lourdes ou effectuer des efforts intensifs.

Le jardinage, les activités ménagères et le cyclisme peuvent être repris 2 à 3 mois après la greffe.

a) *Les sports conseillés*

Les activités physiques à privilégier sont :

- Marche à pied (3 mois après la greffe) ;
- Jogging (4 à 6 mois après la greffe) ;
- Natation, cyclisme (6 mois après la greffe) ;
- Tennis, tennis de table, badminton, squash ;
- Ski ;
- Golf ;
- Patinage ;
- Kayak ;
- Voile, aviron ;
- Volley-ball.

Le greffon est particulièrement sensible aux chocs car étant situé à la face antérieure de l'abdomen. Il convient donc d'éviter les sports de combat (boxe, lutte, judo, karaté, etc...) et les sports susceptibles d'entraîner des contacts violents (moto cross, football, rugby, équitation, water-polo, basket-ball, hockey).

b) *La fréquence de l'activité physique*

Les conseils vus précédemment dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires restent inchangés. On va faire bouger le patient au maximum de ses capacités, l'encourager à faire de la marche à pieds progressivement. La durée et l'intensité de l'activité physique vont être graduelles pour un minimum de 3 fois 30 minutes d'activité physique par semaine.

D. Adhérence thérapeutique

1. Définition

Il existe 3 composantes à l'adhérence du patient :

- L'observance médicamenteuse : la prise des médicaments prescrits, aux bons horaires, aux dosages corrects et en respectant les consignes de prises associées ;
- L'observance des règles hygiéno-diététiques : le suivi des conseils nutritionnels et d'activité physique prescrits par les médecins et nutritionnistes ;
- L'observance du suivi médical : la ponctualité du patient par rapport à ses consultations médicales et le respect du suivi biologique et pharmacologique du traitement.

L'OMS définit l'observance ou l'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 ».

Le patient est actif de sa maladie, il est acteur et non spectateur.

Pour des raisons pratiques on utilisera les termes observance, adhésion ou adhérence thérapeutique se référant à la définition de l'OMS.

(145)

2. Conséquences de la non observance

La première conséquence d'un patient non observant à son traitement immunosuppresseur est le risque de rejet de greffe. Un ensemble d'étude indique une prévalence de non observance de 28% pour les adultes transplantés rénaux. Cette non observance est impliquée dans 20% des rejets aigus tardifs et dans 16% des pertes de greffons. Plus la non adhérence est importante et plus la survie à long terme stagne.

(146)

Il est donc essentiel d'impliquer le patient dans les prises de décisions vis-à-vis de son traitement et ses habitudes de vies. Il faut absolument pouvoir repérer les patients les moins observant.

3. Facteurs favorisant la non observance

La mauvaise adhérence thérapeutique est multifactorielle, ce qui rend l'identification des patients à risque compliqué. On a les facteurs liés au patient (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

- L'enfance

L'observance va dépendre des parents. Il est important de fournir toutes les informations essentielles aux parents pour qu'ils comprennent l'importance de l'adhérence thérapeutique.

- L'adolescence

On est dans une période entre l'enfance et l'âge adulte à la recherche d'indépendance. Les contraintes liées aux traitements peuvent détacher le patient de l'observance.

- Le grand âge
 - Une période où la polymédication est plus fréquente, source d'interaction médicamenteuse et de confusion avec comme résultat une augmentation des effets indésirables ;
 - Baisse de l'acuité visuelle qui rend difficile la lecture des emballages des médicaments ;
 - Baisse de la dextérité qui rend difficile l'ouverture des emballages ;
 - Baisse des capacités physiques et déclin cognitif ;
 - Troubles de la déglutition associée à des difficultés de prise des gros comprimés ;

- Troubles mnésiques avec des soucis de compréhension des consignes ou oubli de traitement.

- La situation socioprofessionnelle

L'observance aux traitements est impactée par la précarité. Il passe au second plan face aux problèmes de logement, de chauffage et de l'alimentation.

- La connaissance de la maladie et croyance

Le déni de la maladie ou de sa gravité est un obstacle à l'adhérence thérapeutique. Les conduites addictives (alcool, drogues) sont des marqueurs prédictifs d'une mauvaise adhérence thérapeutique.

- Accompagnement

Le patient a une mauvaise adhésion quand il est isolé socialement et sans soutien.

b) Facteurs liés au traitement

L'adhésion thérapeutique est difficile quand le traitement est complexe avec un nombre important de médicaments, une multiplicité des prises et des horaires précis à respecter. De plus l'adhésion peut être freinée par les effets indésirables du traitement.

4. Les solutions pour améliorer l'adhérence thérapeutique

La première mesure est de simplifier le programme thérapeutique, elle est très efficace mais elle peut être limitée dans le contexte de transplantation rénale. Il semble difficile de réduire le nombre de médicaments ou de prises médicamenteuses journalières. Cependant, il est possible de faire l'usage de forme à libérations prolongées quand le traitement immunosuppresseur est équilibré (passage de Prograf® vers Advagraf®). Il y a aussi la possibilité de modifier la galénique des médicaments difficiles à avaler comme par exemple des solutions buvables de Neoral® et de Rapamune®, des comprimés dispersibles de Certican®.

L'utilisation d'un pilulier peut être judicieuse au regard des médicaments et des contraintes liées aux horaires de prises. Le patient va devoir être informé de manière complète sur sa maladie. Les informations doivent être délivrées de façon progressive pour ne pas apeurer le patient et ne pas le surcharger d'informations. Le patient doit être convaincu de la balance bénéfice/risque de son traitement qui a un réel impact sur son espérance de vie. Et doit comprendre qu'une mauvaise observance peut entraîner la perte du greffon et le retour en dialyse.

a) Plan de posologie

Lors de la première prescription suivant la transplantation, la création d'un plan de posologie peut être utile pour le patient et il est possible d'y référer les modifications à chaque changement de posologie ou de médicaments. Un plan de posologie est individuel et est orienté par les comorbidités et pathologies associés du patient.

Le pharmacien a pour rôle d'expliquer les modalités de prise des traitements immunosuppresseurs et de rappeler leurs importances.

Comme par exemple pour le Neoral®, les gélules sont prises à 12 heures d'intervalles, 1 heure avant ou, 2 à 3 heures après le repas.

Les comprimés et sachets doses de Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Evarsus® doivent être pris à distance du repas (1h avant ou 2-3h après) avec 12 heures d'intervalle (sauf pour l'Advagraf® et Envarsus® une prise par 24h).

Les corticoïdes sont toujours pris au moment du petit déjeuner pour respecter le cycle du cortisol.

Le Certican® et le Rapamune® peuvent être pris à distance du repas.

L'Imurel® est pris une fois par jour à la fin du repas.

Pour le Cellcept® et le Myfortic® les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas avec 12 h d'intervalle.

b) L'éducation thérapeutique

Dans les services de néphrologie, les patients sont informés en pré-greffe sur 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 le suivi à distance post greffe.

Lors de l'hospitalisation post greffe, les patients reçoivent des informations sous forme d'entretien avec l'équipe de néphrologie sur les traitements immunosuppresseurs, les horaires et modalités de prises, l'utilisation d'un pilulier et l'importance de l'observance. Le patient comprend l'intérêt des dosages des concentrations des médicaments immunosuppresseurs qui sont des médicaments à marge thérapeutiques étroites et exposent le patient à un risque accru d'effets indésirables en cas de surdosage ou soit à un risque de rejet de greffe en cas de sous dosage.

Le nutritionniste du service de néphrologie va s'entretenir avec le patient pour l'informer des mesures hygiéno-diététiques.

L'éducation thérapeutique s'effectue essentiellement à l'hôpital dans le service de néphrologie à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire. Elle est très peu pratiquée en ville car le nombre de patient transplanté rénal est restreint dans une officine. Cependant, le patient transplanté nécessite une attention particulière en termes d'automédication, de surveillance et adhérence au traitement.

Dans la première année post-greffe, le patient est particulièrement bien suivi mais avec le temps la surveillance s'estompe de plus en plus. Le pharmacien d'officine devient le professionnel de santé le plus impliqué dans l'adhérence thérapeutique du patient et le rappel des mesures hygiéno-diététiques ainsi que la pratique d'exercice physique et la prévention des cancers cutanés. Le pharmacien doit avoir une écoute attentive du patient et le suivre dans la dispensation de ses médicaments.

(147)

E. La vaccination du patient transplanté rénal

Le patient transplanté rénal reste un patient immunodéprimé à cause de son traitement pour empêcher la perte du greffon. La capacité des vaccins à induire une réponse immunitaire (immunogénicité) sera amoindrie chez le patient immunodéprimé, ce qui diminue l'efficacité des nouvelles vaccinations.

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.

Les vaccins recommandés doivent être fait avant la transplantation. S'il y a retard de vaccination, on préconise de ne pas vacciner le patient transplanté pendant 6 mois post greffe car elle correspond à la période d'immunosuppression la plus forte et à haut risque de rejet.

1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez le patient greffé rénale au regard du risque de maladie vaccinale généralisée.

Les vaccins vivants atténués sont les suivants :

- Vaccins à cible virales : Dengue, Fièvre jaune, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Rotavirus, Vaccin oral contre la poliomyélite, Varicelle, Zona ;
- Vaccin à cible bactérienne : BCG.

2. Les vaccins recommandés chez le patient transplanté

a) *Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite*

La vaccination est obligatoire pour les nourrissons (3 doses : 2 mois/4 mois/11 mois) avec des rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans et tous les 10 ans.

Un contrôle de l'immunisation est nécessaire tous les 5 ans est nécessaire pour le patient transplanté rénale avant un départ en voyage.

b) *Grippe*

La recommandation antigrippale est la même pour tous les patients chroniques avec une dose de vaccin antigrippale tous les ans. La période de vaccination antigrippale est entre octobre et mars. Elle permet d'éviter les formes grave de la maladie et potentiellement des surinfections bactériennes et fongiques.

c) *Hépatite B*

La recommandation est une vaccination complète pour l'hépatite B avant la transplantation. Un contrôle annuel du titre d'anticorps est nécessaire. Une double dose de rappel est nécessaire si le seuil descend sous le niveau protecteur admis de 10 UI/L.

Pour les patients insuffisants non vaccinés, le schéma de primovaccination est de quatre doubles doses à 0, 1, 2 et 6 mois après la 1ère dose.

d) *Pneumocoque*

On recommande le vaccin pneumococcique compte tenu de la fréquence et de la gravité des infections à pneumocoques. Idéalement, le patient doit être vacciné avant la greffe rénale et recevra ensuite des rappels tous les 2 à 5 ans.

e) *COVID 19*

On recommande la vaccination contre la COVID 19 à :

- tous les patients transplantés rénaux depuis plus de 3 mois (ou 3 mois après la fin d'un traitement de rejet)
- tous les patients en attente de transplantation rénale (2ème injection à faire 2 semaines avant la transplantation)

Il existe un risque plus important de formes graves de COVID 19 conduisant au décès chez les patients transplantés que dans la population générale. On recommande la vaccination de l'entourage proche du patient.

Le 18 mars 2022, HAS recommande un second rappel (6 mois après le 1er rappel) aux personnes les plus à risques.

3. Vaccinations pour le voyageur

Une consultation avec le néphrologue référent est nécessaire afin d'organiser un voyage à l'étranger. Il va falloir déterminer les statuts sérologiques du patient et planifier les schémas vaccinaux de rappel si besoin.

a) Hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour tout voyageur devant séjourner dans un pays où l'hygiène est précaire. Le schéma vaccinal se compose d'une première dose à J0 et d'un rappel 6-12 mois plus tard. Un taux d'anticorps après 2 ans doit être fait et un rappel tous les 2 ans en cas de nouvelle exposition.

b) Typhoïde

La vaccination contre la typhoïde est recommandée dans les pays où l'hygiène est précaire. Le schéma vaccinal comporte 1 seule dose et doit être fait 15 jours avant le départ en voyage. La protection dure 3 ans.

c) Méningocoque

La vaccination méningococcique est recommandée en zone d'endémie, particulièrement s'il y a contact étroit avec la population. Le schéma vaccinal comporte 1 dose à faire 10 jours avant le départ et la couverture est de 3 ans.

d) Rage

Une vaccination préventive pour les pays à haut risque (Afrique, Amérique centrale et du sud, Asie du sud-est et l'Inde) est recommandée. Le schéma vaccinal comporte des injections intradermiques à J0, J7, J21 ou J28 et un rappel à un an puis tous les 3 ans.

(148) (149) (150) (151) (152) (153) (154)

V. Conclusion

Une insuffisance rénale peut être découverte par hasard lors d'analyse de la fonction rénale et évoluer vers une insuffisance rénale chronique avec la mise en place d'un traitement correcteur ainsi que des règles hygiéno-diététiques assez contraignantes. Le patient atteint d'insuffisance rénale chronique peut avoir recours à la dialyse qui va relayer les fonctions des reins défaillants mais sa qualité de vie va être impacté. La solution est la greffe rénale si le patient est éligible, il y a inscription sur la liste d'attente.

La greffe à partir de donneur vivant (loi de bioéthique de 2005) a permis d'accélérer le processus d'accès au greffon.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé privilégié pour les patients chroniques de par la régularité des rencontres. Il a la possibilité de créer un lien fort avec son patient qui lui permettra d'avoir un impact important par ses propos et ses conseils.

Il est important pour le pharmacien d'avoir les connaissances suffisantes sur l'insuffisance rénale chronique, son évolution, la signification du DFG et de ses méthodes de calcul. Savoir expliquer de manière simple et claire l'organisation du système de don d'organe en France pour rassurer les patients effrayés. Une bonne connaissance des traitements immunosuppresseurs est fondamentale. Le pharmacien doit expliquer l'importance de médicaments et obtenir l'adhésion du patient envers les traitements, la surveillance les mesures hygiéno-diététiques. Il va devoir expliquer l'importance des traitements prophylactiques afin de prévenir la survenue de maladie. Il va devoir appuyer les règles d'hygiène de vie prescrites par les médecins et les nutritionnistes. Il va réexpliquer les notions mal assimilées lors de la prise d'information avec l'équipe hospitalière.

Le pharmacien va devoir insister sur la prévention des cancers cutanés, avec la nécessité d'une protection solaire et le suivi dermatologique annuel. Et orienter le patient sur les vaccins recommandés en fonction de sa destination de voyage.

Ainsi, le pharmacien d'officine possède un rôle essentiel dans la prise en charge des patients transplantés rénal. Néanmoins, on regrette l'absence de coordination hôpital-ville dans les programmes d'éducation thérapeutique.

Bibliographie

1. Les fonctions du rein [Internet]. France Rein. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/maladies-et-traitements/les-fonctions-du-rein/>
2. Wallace MA. Anatomy and Physiology of the Kidney. *AORN J*. 1998;68(5):799-820.
3. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25-9.
4. Sampaio FJB. RENAL ANATOMY: Endourologic Considerations. *Urol Clin North Am*. 1 nov 2000;27(4):585-607.
5. Définition | Rein | Futura Santé [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-rein-4339/>
6. Beeuwkes R. The Vascular Organization of the Kidney. *Annu Rev Physiol*. 1 oct 1980;42(1):531-42.
7. Ch. 25 - Système urinaire Cartes [Internet]. Quizlet. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://quizlet.com/ca/555964216/ch-25-systeme-urinaire-flash-cards/>
8. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Relation entre système tubulaire des néphrons et vaisseaux sanguins [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain2_2_3_2_1.html
9. Mueller CB, Mason AD, Stout DG. Anatomy of the glomerulus. *Am J Med*. 1 févr 1955;18(2):267-76.
10. 4. Système rénal Cartes [Internet]. Quizlet. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://quizlet.com/139912614/4-systeme-renal-flash-cards/>
11. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Introduction [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie_52.html
12. Charlton JR, Baldelomar EJ, Hyatt DM, Bennett KM. Nephron number and its determinants: a 2020 update. *Pediatr Nephrol*. 1 avr 2021;36(4):797-807.
13. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol*. 1 juill 2019;91:119-31.
14. corpuscule renal.png - Casimages.com [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.casimages.com/i/20092109050717173517031166.png.html>
15. [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/lmd/spip.php?article156>
16. Nephro biphy - Chapitre 2 - La filtration glomérulaire - Physiologie Générale - UNamur [Internet]. StuDocu. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur:

<https://www.studocu.com/fr-be/document/universite-de-namur/physiologie-generale/nephro-biphy-chapitre-2-la-filtration-glomerulaire/19536796>

17. Henry N, Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Wwem-Premiumcomdatatraitesnep18-44011 [Internet]. 31 juill 2008 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/179610>
18. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Haymann JP. Exploration des fonctions tubulaires rénales. Wwem-Premiumcomdatatraitesnep18-64365 [Internet]. 15 juill 2014 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/908616>
19. Buob D, Colombat M, Callard P, Brochériou I. Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. Wwem-Premiumcomdatatraitesnep18-64366 [Internet]. 28 juin 2017 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1124974>
20. Picard C, Callard P, Brochériou I. Lésions élémentaires des tubules rénaux. Wwem-Premiumcomdatatraitesnep18-64583 [Internet]. 22 mars 2019 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1282829>
21. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer (Paris). 1 mars 2012;99(3):237-49.
22. Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. Am J Physiol-Ren Physiol. janv 2010;298(1):F12-21.
23. Acharya V, Olivero J. The Kidney as an Endocrine Organ. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2018;14(4):305-7.
24. Rundback JH, Murphy TP, Cooper C, Weintraub JL. Chronic Renal Ischemia: Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular and Renal Disease. J Vasc Interv Radiol. 1 nov 2002;13(11):1085-92.
25. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. J Physiol. 2011;589(6):1251-8.
26. Chau YY, Kumar J. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. Indian J Pediatr. 1 août 2012;79(8):1062-8.
27. Introduction. L'appareil urinaire assure l'homéostasie de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme - [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/24587006-Introduction-l-appareil-urinaire-assure-l-homeostasie-de-l-equilibre-hydro-electrolytique-de-l-organisme.html>
28. The Glomerulus: The Sphere of Influence | American Society of Nephrology [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://cjasn.asnjournals.org/content/9/8/1461>
29. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. Am J Physiol-Ren Physiol. janv 2004;286(1):F8-15.

30. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2013;2013(451):25-37.
31. ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE - Article complet - - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article1>
32. Benzing T, Salant D. Insights into Glomerular Filtration and Albuminuria. *N Engl J Med.* 15 avr 2021;384(15):1437-46.
33. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation | American Society of Nephrology [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://cjasn.asnjournals.org/content/15/8/1203>
34. Gaillard F, Legendre C, White CA. GFR Assessment of Living Kidney Donors Candidates. *Transplantation.* juin 2019;103(6):1086-93.
35. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Wwwem-Premiumcomdatatraitenesp18-60590* [Internet]. 31 déc 2013 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/863576>
36. Système rénine-angiotensine-aldostérone. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syst%C3%A8me_r%C3%A9nine-angiotensine-aldost%C3%A9rone&oldid=178607243
37. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 1 oct 2017;94:317-25.
38. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* mars 2019;33(2):363-82.
39. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res.* sept 2019;186:107680.
40. Te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 13 mars 2015;116(6):960-75.
41. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol.* déc 2018;22(6):1231-9.
42. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2013;2013(451):25-37.
43. Courbebaisse M, Souberbielle JC. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Wwwem-Premiumcomdatatraitenesp18-48132* [Internet]. 20 mai 2010 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/252047>

44. Masson E. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1482209/equilibre-potassique-hypokaliemie-et-hyperkaliemie>
45. AULAGNER G, CAZIN JL, DEMORE B, DUPUIS A, FAGNONI P, FERNANDEZ C, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5^{ème} édition. elsevier masson;
46. JEAN CALOP, SAMUEL LIMAT, CHRISTINE FERNANDEZ, GILLES AULAGNER. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4^{ème} édition. elsevier masson;
47. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. The Lancet. 25 mars 2017;389(10075):1238-52.
48. Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. Expert Rev Clin Pharmacol. janv 2019;12(1):61-90.
49. Elliott DA. Hemodialysis. Clin Tech Small Anim Pract. août 2000;15(3):136-48.
50. Fistule. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fistule&oldid=193994349>
51. Dialyse : insuffisance rénale, définition, techniques [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/urologie-nephro/dialyse/>
52. M. Lassalle, C. Couchoud. Épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse. Néphrologie [Internet]. 2019; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762-0945\(19\)86744-X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762-0945(19)86744-X)
53. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. Cleve Clin J Med. févr 2018;85(2):138-44.
54. Registre National Des Refus [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.registrenationaldesrefus.fr/#etape-1>
55. Mauger M. Le don d'organe du vivant. 16 oct 2021;(3387):35.
56. Le sombre bilan d'une année d'épidémie sur la greffe rénale en France [Internet]. Renaloo. 2021 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://renaloo.com/le-sombre-bilan-d-une-annee-d-epidemie-sur-la-greffe-renale-en-france/>
57. abm-synthese_rapport_2017_rein-a4_vf.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-synthese_rapport_2017_rein-a4_vf.pdf
58. Anticorps anti-HLA : méthodes cellulaires et crossmatch [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/anticorps-anti-hla-methodes-cellulaires-crossmatch>
59. Anticorps anti-HLA : méthodes cellulaires et crossmatch [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/anticorps-anti-hla-methodes-cellulaires-crossmatch#tag-section-1>

60. Anticorps anti-HLA et greffe d'organe : aspects cliniques [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/anticorps-anti-hla-greffe-organe-aspects-cliniques>
61. Anglicheau D, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, Rabate C, et al. Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. *Wwwem-Premiumcomdatatraitenesnep18-64379* [Internet]. 28 mars 2015 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/965488>
62. Terasaki PI, McClelland JD. MICRODROPLET ASSAY OF HUMAN SERUM CYTOTOXINS. *Nature*. 5 déc 1964;204:998-1000.
63. Bray RA, Lebeck LK, Gebel HM. The flow cytometric crossmatch. Dual-color analysis of T cell and B cell reactivities. *Transplantation*. nov 1989;48(5):834-40.
64. Apithy MJ, Desoutter J, Gicquel A, Guiheneuf E, Westeel PF, Lesage A, et al. Pronase treatment improves flow cytometry crossmatching results. *HLA*. sept 2017;90(3):157-64.
65. Gombos P, Opelz G, Scherer S, Morath C, Zeier M, Schemmer P, et al. Superiority of AbCross enzyme-linked immunosorbent assay cross-match over the B-cell complement-dependent lymphocytotoxicity cross-match. *Transplant Proc*. mai 2013;45(4):1383-5.
66. Desoutter J, Apithy MJ, Guillaume N. Unexpected Positive Prospective Crossmatches in Organ Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. juin 2017;15(3):253-9.
67. Guillaume N, Mazouz H, Piot V, Presne C, Westeel PF. Correlation between Luminex donor-specific crossmatches and levels of donor-specific antibodies in pretransplantation screening. *Tissue Antigens*. juill 2013;82(1):16-20.
68. Billen EVA, Voorter CEM, Christiaans MHL, van den Berg-Loonen EM. Luminex donor-specific crossmatches. *Tissue Antigens*. juin 2008;71(6):507-13.
69. Greffe rénale : traitement, définition - docteurcllic.com [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.docteurcllic.com/traitement/greffe-renale.aspx>
70. Anglicheau D, Tinel C, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, et al. Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 nov 2019;15(6):469-84.
71. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kirnap M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. déc 2016;14(6):587-95.
72. Hiesse C. Épidémiologie de la transplantation rénale en France. *Wwwem-Premiumcomdatatraitenesnep18-64545* [Internet]. 4 mars 2014 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/874520>
73. Frimat L, Ayav C. Épidémiologie des maladies rénales chroniques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitenesnep18-58258* [Internet]. 14 nov 2017 [cité 24 oct 2019];

Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1173397>

74. Greffe rénale : réduire les inégalités d'accès [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974434/fr/greffe-renale-reduire-les-inegalites-d-acces
75. Canaud B, Daubin D, Chenine L, Moréna M, Leray-Moragués H. Place et utilisation de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesnep18-55896* [Internet]. 3 août 2013 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/826226>
76. Canaud B, Leray-Moragués H, Chenine-Koualef L, Patrier L. Conduite de l'hémodialyse et prévention de ses complications. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesnep18-60801* [Internet]. 16 nov 2013 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/850822>
77. Canaud B, Chenine L, Leray-Moragués H, Morena M, Cristol JP. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesnep18-64375* [Internet]. 22 juin 2016 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1065191>
78. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 2016. 328 p.
79. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*. 20 sept 2018;379(12):1150-60.
80. Cozzi E, Colpo A, De Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. août 2017;56(4):498-505.
81. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021;12:661643.
82. Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention. *Néphrologie Thérapeutique*. févr 2011;7(1):18-26.
83. Broeders N, Wissing M, Abramowicz D. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesnep18-25193* [Internet]. [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/22651/resultatrecherche/1>
84. Hourmant M. [Immunosuppressor treatment in kidney transplantation from a live donor]. *Nephrol Ther*. oct 2008;4 Suppl 3:S170-173.
85. Banas B, Krämer BK, Krüger B, Kamar N, Undre N. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Proc*. févr 2020;52(1):102-10.

86. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev Orlando Fla.* janv 2017;31(1):10-7.
87. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3440-50.
88. pharmacies.fr LM des. Les immunosuppresseurs - Le Moniteur des Pharmacies n° 3357 du 20/02/2021 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3357/les-immunosuppresseurs.html>
89. NEORAL 10 mg caps molle [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-10-mg-caps-molle-11602.html>
90. NEORAL 25 mg caps molle [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-25-mg-caps-molle-11604.html>
91. NEORAL 50 mg caps molle [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-50-mg-caps-molle-11605.html>
92. NEORAL 100 mg caps molle [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-100-mg-caps-molle-11603.html>
93. NEORAL 100 mg/ml sol buv [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-100-mg-ml-sol-buv-11606.html>
94. PROGRAF 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-0-5-mg-gel-13813.html>
95. PROGRAF 1 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-1-mg-gel-13814.html>
96. PROGRAF 5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-5-mg-gel-13815.html>
97. PROGRAF 5 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-5-mg-ml-sol-diluer-p-perf-13816.html>
98. ADVAGRAF 0,5 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/advagraf-0-5-mg-gel-lp-79554.html>
99. ADVAGRAF 1 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/advagraf-1-mg-gel-lp-79555.html>
100. ADVAGRAF 3 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/advagraf-3-mg-gel-lp-93051.html>
101. ADVAGRAF 5 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/advagraf-5-mg-gel-lp-79556.html>

102. MODIGRAF 0,2 mg glé p susp buv [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/modigraf-0-2-mg-gle-p-susp-buv-94139.html>
103. MODIGRAF 1 mg glé p susp buv [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/modigraf-1-mg-gle-p-susp-buv-94140.html>
104. ENVARUSUS 0,75 mg cp LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/envarusus-0-75-mg-cp-lp-146352.html>
105. ENVARUSUS 1 mg cp LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/envarusus-1-mg-cp-lp-146353.html>
106. ENVARUSUS 4 mg cp LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/envarusus-4-mg-cp-lp-146354.html>
107. ADOPORT 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adoport-0-5-mg-gel-99866.html>
108. ADOPORT 1 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adoport-1-mg-gel-99868.html>
109. ADOPORT 2 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adoport-2-mg-gel-156949.html>
110. ADOPORT 5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adoport-5-mg-gel-99869.html>
111. CONFEROPORT 0,5 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/conferoport-0-5-mg-gel-lp-223940.html>
112. CONFEROPORT 1 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/conferoport-1-mg-gel-lp-223941.html>
113. CONFEROPORT 2 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/conferoport-2-mg-gel-lp-223946.html>
114. CONFEROPORT 3 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/conferoport-3-mg-gel-lp-223942.html>
115. CONFEROPORT 5 mg gél LP [Internet]. VIDAL. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/conferoport-5-mg-gel-lp-223939.html>
116. CORTANCYL 1 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cortancyl-1-mg-cp-4499.html>
117. CORTANCYL 5 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cortancyl-5-mg-cp-sec-4501.html>
118. CORTANCYL 20 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cortancyl-20-mg-cp-sec-4500.html>
119. SOLUPRED 20 mg cp orodispers [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/solupred-20-mg-cp-orodispers-15221.html>

120. SOLUMEDROL 40 mg/2 ml lyoph/sol p us parentér [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/solumedrol-40-mg-2-ml-lyoph-sol-p-us-parenter-15188.html>
121. Pariente A. Traitement de l'hépatite auto-immune : faut-il doser les métabolites de l'azathioprine ? Hépatogastro Oncol Dig. 1 sept 2012;19(7):561-3.
122. IMUREL 25 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-25-mg-cp-pellic-65149.html>
123. IMUREL 50 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-50-mg-cp-pellic-65182.html>
124. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
125. CELLCEPT 250 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cellcept-250-mg-gel-3454.html>
126. CELLCEPT 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cellcept-500-mg-cp-pellic-3453.html>
127. MYFORTIC 180 mg cp gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/myfortic-180-mg-cp-gastroresis-127294.html>
128. MYFORTIC 360 mg cp gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/myfortic-360-mg-cp-gastroresis-127293.html>
129. Clere N. Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. Actual Pharm. 1 mars 2019;58(584):26-30.
130. Scemla A, Manda V. Épidémiologie des infections en transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. 1 avr 2019;15:S37-42.
131. Zahar JR. Prévention du risque infectieux chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Wwwem-Premiumcomdatarevues17697255v15sS1S1769725519300434 [Internet]. 11 avr 2019 [cité 6 juin 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1287343/resultatrecherche/2>
132. Legendre C. La transplantaton rénale.
133. Thurot-Guillou C, Templier I, Janbon B, Pinel N, Beani JC, Leccia MT. Évaluation du suivi dermatologique et des tumeurs cutanées chez les greffés rénaux. Ann Dermatol Vénérologie. 1 janv 2007;134(1):39-44.
134. Janin A. Cancers chez les sujets greffés. Ann Pathol. 1 nov 2010;30(5, Supplement 1):22-4.
135. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_629812/fr/suivi-ambulatoire-de-l-adulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation

136. Agarwal D, Singh U. Post Transplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients. *Apollo Med.* 1 déc 2008;5(4):338-44.
137. Caillard S, Inhoff O, Moulin B. La transplantation des patients à risque cardiovasculaire. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 oct 2008;4:S218-22.
138. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10004/sel-chlorure-de-sodium-\(g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10004/sel-chlorure-de-sodium-(g-100-g))
139. Comprendre son poids [Internet]. Diététicienne Nutritionniste - Coach perte de poids. 2020 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://croklavie.com/quelques-informations-sur-le-poids/>
140. Les acides gras oméga 3 [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>
141. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
142. comprendre l'index glycémique pour optimiser sa santé et son poids [Internet]. Santé et nutrition. 2013 [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-et-nutrition.com/index-glycemique/>
143. GUILLOUX D, QUERE L. Le moniteur des pharmacies: alimentation et pathologies chroniques. 7 mars 2020;(3312).
144. Zeltzer SM, Taylor DO, Tang WHW. Long-term dietary habits and interventions in solid-organ transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1 nov 2015;34(11):1357-65.
145. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action / [edited by Eduardo Sabaté]. 2003; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
146. Hucker A, Bunn F, Carpenter L, Lawrence C, Farrington K, Sharma S. Non-adherence to immunosuppressants following renal transplantation: a protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 28 sept 2017;7(9):e015411-e015411.
147. Rabiller J, Clere N, Onno C. Rendre le patient transplanté rénal acteur de sa santé. *Actual Pharm.* 1 mars 2019;58(584):33-8.
148. Infos Covid [Internet]. France Rein. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/nos-actions/informer/infos-covid-2/>
149. Hamza Sakhi, Nathalie Chavarot, Philippe Attias, Khalil El Karoui, Dany Anglicheau. Vaccination anti-COVID-19 chez les patients dialysés et transplantés rénaux. *Néphrologie Thérapeutique.* août 2021;7160(4):e1.
150. Stéphane Bally, Sophie Caillard, Bruno Moulin. Prévention des pathologies du voyageur chez le transplanté rénal. *Néphrologie Thérapeutique.* juill 2009;1532(4):265.

151. Claire Trivin-Avillach, Éric Thervet. Vaccinations des patients adultes atteints d'une maladie rénale. *Néphrologie Thérapeutique*. juill 2018;6468(4):e7.
152. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/46-engerix-b-20-g>
153. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur:
<http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/54-vaccin-rabique-pasteur>
154. Covid-19 : un second rappel réservé aux personnes les plus à risques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325021/fr/covid-19-un-second-rappel-reserve-aux-personnes-les-plus-a-risques

Annexe 1

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
ananas										éthinyloestradiol										nifédipine										
atazanavir										étravirine										nilotinib										
bortézomib										felbamate										nitrendipine										
bupropion										fiécaïnone										norfloxacine										
cannabidiol										fluconazole										oméprazole										
célécoxib										fluoxétine										pantoprazole										
chardon marie (silibinine)										fluvastatine										paroxétine										
chloroquine										fluvoxamine										prasugrel										
chlorpromazine										fosamprénavir										prométhazine										
ciclosporine										géfítinib										propafénone										
cimétidine										gemfibrozil										quétiapine										
ciprofloxacine										gestodène										quinidine										
citalopram										grapefruit, orange de Séville										réboxétine										
clarithromycine										halopéridol										réglisse										
clomipramine										imatinib										rilpivirine										
clopidogrel										indinavir										rispéridone										
cobisistat										irbésartan										ritonavir										
curcuma										isoniazide										roxithromycine										
darunavir										itraconazole										saquinavir										
dasatinib										kétoconazole										sertraline										
delavirdine										lansoprazole										simvastatine										
désogestrel										lévomépromazine										sorafénib										
dihydralazine										lopinavir										sulphaméthoxazole										
diltiazem										losartan										terbinafine										
diphénhydramine										luméfantrine										tipranavir (avec ritonavir)										
dipyridamole										méthadone										topiramate										
disulfirame										métoclopramide										triméthoprim										
doxycycline										métronidazole										venlafaxine										
dronédarone										miconazole										vérapamil										
duloxétine										modafinil										vinblastine										
efavirenz										natéglidine										voriconazole										
erlotinib																				zafirlucast										

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
bosentan										isoniazide											phénobarbital										
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne										
cyclophosphamide										legumes (chou, brocoli)											primidone										
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine										
efavirenz										métamizole											rifampicine										
elvitavir										millepertuis											ritonavir										
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)										
étravirine										névirapine											topiramate										
felbamate										oméprazole																					
ifosfamide										oxcarbazépine																					

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : CASSEN

Prénom : Ramy

Titre de la thèse : La prise en charge du patient transplanté rénal à l'officine

Mots-clés : insuffisance rénale chronique, transplantation rénale, immunosuppresseurs, observance, règles hygiéno-diététiques.

Résumé : L'insuffisance rénale chronique concerne 6 millions de français. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) touche 76 000 personnes en France, avec 55% en dialyse et 45% de greffés. Ce nombre ne fait qu'augmenter du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'hypertension artérielle. Le diagnostic de cette maladie est difficile puisque qu'elle est asymptomatique au stade débutant. La perte de la fonction rénale étant irréversible, la transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de choix pour les patients atteints d'IRCT.

Le patient transplanté rénale va devoir suivre un traitement immunosuppresseur à vie afin de prévenir les mécanismes immunitaires du rejet de greffe pour préserver son greffon. Le traitement d'entretien est adapté en fonction de chaque patient, il est classiquement composé d'une association de Ciclosporine, du Mycophénolate et d'un corticoïde. Des alternatives thérapeutiques sont possibles avec le Tacrolimus, l'Everolimus et l'Azathioprine.

Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients transplantés rénaux. Il est un l'interlocuteur privilégié pour expliquer l'importance du traitement pour la survie du greffon, la bonne prise médicamenteuse et le renforcement des conseils hygiéno-diététiques.

Membres du jury :

Président : Monsieur DURIEZ Patrick, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur de thèse, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membres extérieurs : Monsieur AL AKOUM Dany, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Centre à Cysoing

Monsieur ZIMNY Julien, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Saint-Firmin à Morbecque