



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2020

THESE n°53

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2020 par

M. BICHON Hubert

Né le 06 novembre 1989

à LONS - LE - SAUNIER

\*\*\*\*\*

**ÉVALUATION DES CONNAISSANCES ET DES COMPÉTENCES  
THERAPEUTIQUES DES PATIENTS TRANSPLANTÉS CARDIAQUES**

\*\*\*\*\*

JURY

Professeur BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Docteur BOLON-LARGER Magali, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier

Docteur BRÉANT Valentine, Praticien Hospitalier

Mai 2020

## UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTÉ

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

Mai 2020

**UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES**

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE**

**• CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

**• PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

**• BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE**

**• DROIT DE LA SANTÉ**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)

**• ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

Mai 2020

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

• **INGÉNIERIE APPLIQUÉE A LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

• **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

• **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT**

• **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

• **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

• **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

Mai 2020

• **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

• **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

• **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

• **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

• **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

• **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A**

• **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

Mai 2020

• **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Camille LOURS (AHU)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B**

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

Madame Nadjat LEBSIR (ATER)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

Mai 2020

**INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire



## REMERCIEMENTS

**Au Dr BOLON-LARGER**, qui m'a tant appris tout au long de ces années à l'ISPB, à l'hôpital et enfin au cours de cette thèse. Merci pour votre pédagogie, votre implication, votre passion, votre compréhension et pour le temps que vous avez consacré à ce projet. Vos enseignements feront écho jusqu'à la fin de ma carrière.

**Au Dr SEBBAG et au Dr BAUDRY**, et à l'équipe de transplantation de GHE. Merci pour votre coopération et vos conseils pour mener à bien mes travaux.

**Au Pr BOULIEU**, merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

**A tous les enseignants de l'ISPB**, merci pour vos enseignements et votre dévouement qui font de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

**A mes titulaires, Jean-Philippe et Thomas** qui m'ont fait redécouvrir et m'ont redonné goût au métier de pharmacien. Merci de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir transmis votre expérience tout au long de ces dernières années. Je sais que nos chemins se recroiseront.

**A mes adjoints Bruno, Aurèle, SLP et Tonic**, je sais que je n'ai pas été l'étudiant le plus facile, mais ce n'est pas facile non plus de se faire une place lorsqu'on est avec les meilleurs. Merci pour votre bienveillance et tout ce que vous m'avez appris, en particulier pendant mon stage.

**A ma chérie chat !** Tu m'as dit que si un jour je ne trouvais plus la force de faire le bien à travers ce métier pour les autres, je devais au moins le faire pour moi. J'ose penser que cette thèse, je l'ai faite pour nous deux. Et pour tous ces beaux projets qui nous tendent les bras. A ton tour maintenant !  
Merci de croire en moi depuis le début. Merci pour ton soutien, tes combats, tes convictions. Et de les partager avec moi au quotidien.

**A ma mère et à mon père.** Une construction ne peut prendre de la hauteur que si les bases sont solides. Cette construction là n'est pas que le fruit de mon travail, mais aussi l'aboutissement du vôtre. Merci d'avoir su me laisser partir, et d'avoir été présent même lorsque moi je ne l'étais pas. J'espère que vous serez fiers de moi.

**A ma famille**, je sais que vous avez fait tout ce que vous avez pu pour que je puisse prendre mon envol vers d'autres horizons.

**A ma tante et mon oncle**, merci d'avoir été là pour moi lorsque j'en avais besoin, et de m'avoir donné les moyens nécessaires pour construire cette nouvelle vie.

**A mon Rom'**, merci pour ta participation à l'élaboration de cette thèse, pour tes conseils, ton ouverture d'esprit, nos discussions et pour avoir su me faire décompresser raisonnablement quand il le fallait !

**A Victoria**, merci de ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments. On en aura traversé des choses ensemble ! Ma dette envers toi sera éternelle.

**A Franck**, tu as été là dès mes débuts et jusqu'à la fin. Je n'oublierai pas tes précieux conseils et qui sait, je l'espère, peut-être que nos chemins se recroiseront un jour derrière le comptoir.

**A mon cher Olivier**, titulaire un jour et ami pour toujours.

**A tous mes potes rencontrés à la fac**, Pitou, Charles, Clem, Max, Nico, Jean-Baptiste et tous les autres pour ces années de travail, de plaisir et de soutien mutuel.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

TABLE DES ANNEXES

INTRODUCTION

## LIVRE 1 : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

<b>1</b>	<b>Généralité sur la transplantation cardiaque</b>	<b>p.22</b>
1.1	Distinction entre greffe et transplantation	
1.2	Activité de greffe cardiaque en France et à Lyon	
1.3	Indications de la transplantation cardiaque	
1.4	Contre-indications de la transplantation cardiaque	
<b>2</b>	<b>Du don à la greffe : le parcours du greffon</b>	<b>p.26</b>
2.1	Le donneur	
2.1.1	La loi sur le don d'organe en France	
2.1.2	Sélection du donneur et source de greffons	
2.1.3	Prise en charge du donneur et du greffon	
2.2	Période pré-transplantation	
2.2.1	Attribution du greffon	
2.2.1.1	Exploration et compatibilité ABO	
2.2.1.2	Exploration HLA en transplantation solide	
2.2.1.3	Anticorps anti-HLA en transplantation	
2.2.2	Priorité à la greffe : gestion de l'urgence	
2.3	Accès à la greffe cardiaque – devenir en liste d'attente	
<b>3</b>	<b>Survie post-greffe</b>	<b>p.40</b>
<b>4</b>	<b>Mécanisme de rejet en transplantation cardiaque</b>	<b>p.41</b>
4.1	Mécanismes immunologiques	
4.1.1	Réponse T et rejet cellulaire	

- 4.1.2 Réponse B et rejet humoral
- 4.2 Classification clinique du rejet
  - 4.2.1 Rejet hyper aigu
  - 4.2.2 Rejet aigu
  - 4.2.3 Rejet chronique
- 4.3 Monitoring du rejet

## **5 Traitements et stratégies thérapeutiques ----- p.52**

- 5.1 Traitements immunosuppresseurs
  - 5.1.1 Classification et présentation
  - 5.1.2 Mécanisme d'action
    - 5.1.2.1 Inhibiteurs de la calcineurine
    - 5.1.2.2 Inhibiteurs de la mTOR
    - 5.1.2.3 Inhibiteurs de la synthèse des cytokines
    - 5.1.2.4 Cytotoxiques
    - 5.1.2.5 Immunoglobulines
  - 5.1.3 Pharmacocinétique
  - 5.1.4 Optimisation thérapeutique
    - 5.1.4.1 Traitements préventifs : posologies, plan de prise et règles spécifiques d'administration
    - 5.1.4.2 Traitements curatifs : posologies, plan de prise et règles spécifiques d'administration
    - 5.1.4.3 Prévention du risque iatrogénique
      - 5.1.4.3.1 Interactions : contre-indications et associations déconseillées
      - 5.1.4.3.2 Interactions : précautions d'emploi et mises en garde
  - 5.1.5 Gestion des effets indésirables
  - 5.1.6 Stratégies thérapeutiques
    - 5.1.6.1 Traitements préventifs du rejet
    - 5.1.6.2 Traitement curatifs du rejet
    - 5.1.6.3 Cas de la femme enceinte
- 5.2 Traitements adjuvants : prévention des complications liées à l'immunosuppression
  - 5.2.1 Prévention du risque infectieux
  - 5.2.2 Prévention du risque néoplasique
- 5.3 Traitements associés
  - 5.3.1 Prévention du risque cardiovasculaire

- 5.3.1.1 Prise en charge de l'hypertension artérielle
- 5.3.1.2 Prise en charge des dyslipidémies
- 5.3.1.3 Prise en charge du diabète *de novo*
- 5.3.2 Prévention de l'ostéoporose
- 5.3.3 Prévention du risque d'ulcère gastroduodéal
- 5.4 Précautions particulières chez le transplanté cardiaque
  - 5.4.1 Vaccination
  - 5.4.2 Mesures hygiéno-diététiques

## **LIVRE 2 : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES ET COMPÉTENCES THÉRAPEUTIQUES DES PATIENTS TRANSPLANTÉS CARDIAQUES**

- 1. Parcours de soins du patient greffé cardiaque aux Hospices Civils de Lyon** ----- **p.89**
- 2. Prise en charge globale et pluridisciplinaire des patients transplantés au GHE** ----- **p.90**
  - 2.1. Suivi diététique
  - 2.2. Entretien pharmaceutique du patient
- 3. Besoins du service et objectifs du projet** ----- **p.93**
- 4. Méthodes** ----- **p.94**
  - 4.1. Élaboration de l'outil d'évaluation et compétences évaluées
  - 4.2. Inclusions des patients
  - 4.3. Analyse descriptive et statistique
- 5. Résultats** ----- **p.100**
  - 5.1. Nombre de patients inclus
  - 5.2. Analyse statistique globale
  - 5.3. Analyse du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses après stratification patients éduqués / patients non éduqués
  - 5.4. Évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses en fonction de l'antériorité de la greffe
  - 5.5. Analyse statistique globale du degré de certitude après stratification patients éduqués/ patients non éduqués

- 5.6. Analyses statistiques des réponses et degrés de certitude par question après stratification patients éduqués / patients non éduqués
- 5.7. Analyse de l'observance après stratification patients éduqués / non éduqués depuis leur dernière consultation
- 5.8. Statut vis-vis du Dossier Pharmaceutique (DP) ou du Dossier Médical Partagé (DMP)
- 5.9. Connaissance du nom des médicaments
- 5.10. Besoin des patients vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels

**6. Actualisation du guide d'entretien semi-dirigé ----- p.115**

**DISCUSSION**

**PERSPECTIVES**

**CONCLUSIONS**

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**ANNEXES**

## LISTES DES FIGURES

**Figure 1** : évolution du nombre de transplantations cardiaques en France de 1986 à 2017

**Figure 2** : évolution du nombre de transplantations cardiaques à Lyon de 1979 à Septembre 2019

**Figure 3** : évolution du nombre de donneurs décédés en France et prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe

**Figure 4** : durée d'ischémie froide du greffon cardiaque en 2012 et 2017 en France

**Figure 5** : exploration HLA en transplantation cardiaque

**Figure 6** : règle d'Ottenberg

**Figure 7** : compatibilité ABO pour attribution du greffon – Agence de la Biomédecine

**Figure 8** : production des anticorps anti HLA (13)

**Figure 9** : évolution des demandes de priorités en 2017 en France

**Figure 10** : évolution de 3 à 36 mois du devenir des patients inscrits en liste d'attente de greffe cardiaque en France

**Figure 11** : taux d'incidence cumulée de greffe cardiaque des nouveaux inscrits selon la dernière priorité de 2012 à 2017 en France

**Figure 12** : courbe de survie du receveur selon la période de la greffe en France, de 1985 à 2016

**Figure 13** : reconnaissance directe des alloantigènes

**Figure 14** : reconnaissance indirecte des alloantigènes

**Figure 15** : activation lymphocytaire T

**Figure 16** : infiltration du greffon par diapédèse

**Figure 17** : activation de la voie des perforines/ granzymes

**Figure 18** : reconnaissance, internalisation et présentation par le lymphocyte B de peptides dérivés de molécules allogéniques

**Figure 19** : activation lymphocytaire B

**Figure 20**: agression des cellules endothéliales du greffon

**Figure 21** : sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les différentes étapes de la réponse immunitaire

**Figure 22** : mécanisme d'action des inhibiteurs de la calcineurine

**Figure 23** : cinétique d'apparition des infections post-transplantation

**Figure 24** : parcours de soins du patient greffé cardiaque aux Hospices Civiles de Lyon

**Figure 25** : questionnaire d'évaluation de connaissances et compétences des patients transplantés cardiaques

**Figure 26** : analyse statistique globale des réponses avant stratification (n=116)

**Figure 27** : évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses après stratification patients éduqués / patients non éduqués

**Figure 28** : évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses en fonction de l'antériorité de la greffe

**Figure 29** : degré de certitude des réponses des patients éduqués versus non éduqués

**Figure 30** : analyse de l'observance des patients transplantés depuis leur dernière consultation

**Figure 31** : statut vis-à-vis du DP et du DMP des patients transplantés

**Figure 32** : connaissance du nom des médicaments immunosuppresseurs

**Figure 33** : besoin des patients vis-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels



## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe cardiaque selon l'indication et l'incidence par million d'habitants, de 2012 à 2017

**Tableau 2** : âge des greffons prélevés et greffés en fonction de l'âge du receveur en France en 2017

**Tableau 3** : évolution du nombre de décès en liste d'attente chez les sujets en attente de greffons en France de 2012 à 2017

**Tableau 4** : évolution du nombre de décès ou sorties de registre d'attente de greffons cardiaques pour aggravation en France de 2012 à 2017

**Tableau 5** : répartition des groupes sanguins

**Tableau 6** : nombre de protéines décrites issues des gènes HLA

**Tableau 7** : médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation

**Tableau 8** : données pharmacocinétiques des immunosuppresseurs en transplantation cardiaque

**Tableau 9** : plan de prise des immunosuppresseurs préventifs du rejet cardiaque

**Tableau 10** : plan de prise des traitements curatifs du rejet cardiaque

**Tableau 11** : contre-indications et associations déconseillées de la ciclosporine et du tacrolimus

**Tableau 12** : principaux inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 interagissant avec les immunosuppresseurs

**Tableau 13** : prévention des effets indésirables des immunosuppresseurs

**Tableau 14** : adaptations posologiques du valganciclovir selon la fonction rénale

**Tableau 15** : recommandations vaccinales en transplantation cardiaque

**Tableau 16** : degré de certitude des réponses des patients éduqués versus non éduqués

**Tableau 17** : analyses statistiques des réponses et degrés de certitude par question après stratification patients éduqués / patients non éduqués

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : livret de sécurité alimentaire pour les patients greffés pulmonaires et cardiaques

**Annexe 2** : livret de sécurité pharmaceutique pour les patients greffés cardiaques

**Annexe 3** : trame entretien pharmaceutique du GHE

**Annexe 4** : plan de prise

**Annexe 5** : questionnaire observance de la sécurité sociale

**Annexe 6** : guide d'entretien semi-dirigé

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : anticorps	CI : contre-indication
AD : association déconseillée	CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	CMV : cytomégalovirus
ADH : antidiuretic hormon	CPA : cellule présentatrice d'antigènes
ADN : acide désoxyribonucléique	CyA : cyclosporine A
Ag : antigène	DLC : date limite de consommation
AMM : autorisation de mise sur le marché	DMO : densité minérale osseuse
ANF : auricular peptide	DMP : dossier médical partagé
Anti-H1 : antihistaminique de type 1	DP : dossier pharmaceutique
Anti-H2 : antihistaminique de type 2	DSA : donor specific antybody
ARA II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II	DT : diabète de type (I ou II)
ARS : agence régionale de la santé	EBV : virus Epstein-Barr
B-cell : lymphocyte B	ECMO : circulation extracorporelle avec oxygénateur à membranes
BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin	EEG : électro-encéphalogramme
BCR : B-cell receptor	EPO : érythropoïétine
BK virus : bacille de Koch	EPP : effet de premier passage
BNP : brain natriuretic peptide	ETP : entretien thérapeutique du patient
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive	FEV : fraction d'éjection ventriculaire
CO : concentration résiduelle	GHE : groupement hospitalier est
CAM : complexe d'attaque membranaire	GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
CCB : score cardiaque composite brut	GR : globule rouge
CCP : score cardiaque composite pondéré	H : heure
Ceq : concentration d'équilibre	H pylori : helicobacter pylori
CHU : centre hospitalo-universitaire	H+ : proton
	H0 : hypothèse nulle

H1 : hypothèse alternative	LTC : lower thames crossing
HAS : haute autorité de santé	LVAD : left ventricular assist device
Hb : hémoglobine	M-TOR : mammalian target of rapamicin
HCL : hospices civiles de lyon	MDRD : modification of diet in renal disease
Hg : mercure	MP : mercaptopurine
HLA : human leukocyte antigen	MPA : acide mycophénolique
HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase	MPAG : acide mycophénolique glucoro-conjugé
HTA : hypertension artérielle	N : effectif
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire	NFAT : facteur nucléaire des cellules T activées
HTLV : human T cell leukemiavirus	NFS : numération formule sanguine
ICAM : intercellular cell adhesion molecule	NK : natural killer
ICAR : index de risque cardiaque	NP : natriuretic peptide
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion	p : proportion
Ig : immunoglobuline	PA : pression artérielle
IH : insuffisance hépatique	PaCO2 : pression partielle en dioxyde de carbone
Il : interleukin	PgP : Permeability-GlycoProtein
IM : intra-musculaire	PNN : polynucléaire neutrophile
IMPDH : inosine-5'-monophosphate deshydrogénase	PP : protéine plasmatique
INF : interféron	PTH : hormone parathyroïdienne
Inh : inhibiteur	RANK : receptor activator of nuclear factor kappa-B
IPP : inhibiteur de pompe à proton	Rc : récepteur
IR : insuffisance rénale	ROR : rougeole – oreillon – rubéole
ISHLT : international society for heart and lung transplantation	s : écart-type
IV : intraveineux	S : semaine
J : jour	SFT : société française de transplantation
LDL : low density lipoprotein	

SNAGC : score national d'attribution des greffons cardiaques

SPF : facteur de protection solaire

SSR : soin de suite et de réadaptation

SU : Super Urgence

T-cell : lymphocyte T

T1/2 : demie-vie

TCR : T-cell receptor

TGN : 6-thioguanine

TIH : thrombocytopenie induite par héparine

TNF : tumor necrosis factors

TPMP : thiopurine S-méthyltransférase

VCAM : vascular cell adhesion molecule

Vd : volume de distribution

VEM : volume expiration maximal

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus d'immunodéficience humaine

Vit : vitamine

VSL : véhicule sanitaire léger

$\alpha$  : risque

# **LIVRE 1:**

## **Données bibliographiques**

# 1. Généralité sur la transplantation cardiaque

## 1.1. Histoire de la transplantation cardiaque

« Mon Dieu, cela va marcher », tels furent les mots du Professeur Christiaan Nethling Barnard le 3 Décembre 1967, au terme des 33 heures d'intervention qui lui vaudront alors une renommée mondiale pour avoir pratiqué la première transplantation cardiaque humaine de l'histoire au Cap [1].

Jusqu'à ce jour, seuls le foie et le rein avaient été transplantés. Le cœur lui, était encore au stade des essais sur animaux, notamment le chien, dont les Professeurs Alexis Carrel et Charles Guthrie seront les précurseurs à l'Université de Chicago. En 1905, ils pratiqueront la première transplantation cardiaque en hétérotopique non auxiliaire. Ne maîtrisant pas encore les problèmes ischémiques, d'anastomoses, de coagulation, de pression artérielle et veineuse, de débit de perfusion ni même d'asepsie, leurs modèles ne vivaient que rarement plus de quelques heures. D'autres modèles furent alors développés (hétérotopique auxiliaire, orthotopique) par de nombreuses équipes dans les années suivantes, jusqu'à démontrer que le problème des échecs successifs n'était plus attribué à la technique chirurgicale mais à l'histologie du rejet qui sera alors très étudiée par la suite [2].

Il faudra attendre 1972 pour que l'immunologiste Jean-François BOREL mette en évidence les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine A (acide aminé d'origine fongique) suite à ses travaux au sein du laboratoire SANDOZ en Suisse. Cette molécule deviendra alors rapidement le pilier de la prise en charge du rejet de greffe. Dès le début des années 1980, la ciclosporine A a permis un essor considérable dans le domaine de la transplantation d'organes en prévenant le rejet aigu des allogreffes rénales puis cardiaques.

Cinquante ans plus tard, la greffe cardiaque est pratiquée aux 4 coins du monde, et la véritable problématique aujourd'hui se voit bien plus dans le nombre de donneurs compatibles que dans cette intervention autant invasive que maîtrisée.

Face au manque de donneurs, aux difficultés rencontrées avec les xénogreffes et aux progrès de la science, nos espoirs sont aujourd'hui tournés vers le cœur artificiel que l'on pourra implanter pour attendre un greffon et mieux vivre l'attente de la greffe [3].

## 1.2. Distinction entre greffe et transplantation

Dans le cadre d'une intervention cardiaque, nous parlons bien de transplantation. Il s'agit ici du prélèvement d'un organe du donneur (le cœur) et de sa réimplantation au receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire par anastomoses. On distinguera alors la transplantation :

- hétérotopique lorsque l'organe n'est pas implanté à sa position anatomique d'origine
- orthotopique lorsque l'implantation est en même position anatomique

La greffe, elle, correspond au prélèvement et à la réimplantation de tissus sans anastomose vasculaire (ex : cornée, cellules pancréatiques, moelle osseuse). On distinguera :

- l'autogreffe, prélevée et réimplantée chez le même individu (ex. peau)
- la greffe syngénique (ou greffe isogénique/ isologue), si le donneur et le receveur sont génétiquement identiques : cas des jumeaux homozygotes
- l'allogreffe lorsque le donneur et le receveur sont génétiquement différents mais de la même espèce (la plus fréquente)
- la xéno greffe lorsque le donneur et le receveur appartiennent à des espèces différentes.

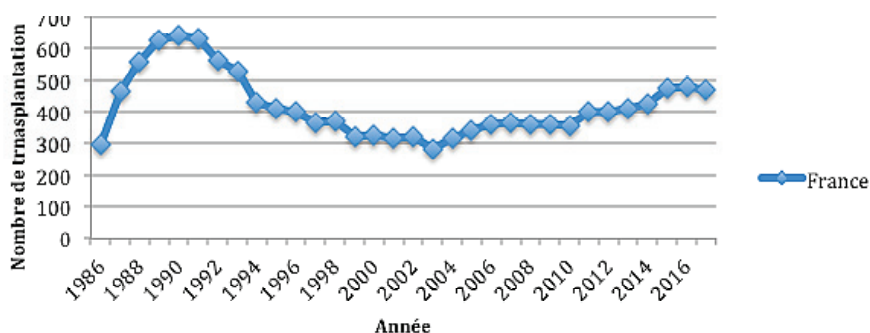
Chacune de ces greffes présente ses avantages et ses inconvénients, en termes de ressources mais aussi et surtout en termes d'immunologie du rejet.

### 1.3. Activité de greffe cardiaque en France et à Lyon

En France, 24 équipes sont aujourd'hui autorisées à pratiquer la greffe cardiaque, dont 18 chez l'adulte, 2 en pédiatrie et 4 chez l'adulte et l'enfant.

Depuis 1968, année de la première greffe cardiaque recensée, 13680 greffes cardiaques ont été réalisées en France. On estime aujourd'hui à près de 4800 le nombre de patients vivants greffés. En 2017, l'activité de transplantation cardiaque est en légère baisse par rapport à 2016, avec un nombre de greffes s'élevant à 467, soit un taux de 7,0 par million d'habitants contre 7,1 en 2016. L'âge moyen des receveurs est de 49,2 ans quand celui des donneurs est de 44,3 ans. Le nombre de nouveaux inscrits sur liste d'attente est également en baisse de 5% par rapport à l'année précédente. Le taux de survie à 1 an après une greffe cardiaque sur la période de 2013 à 2016 est de 79%, en amélioration par rapport à celle de 2005 à 2008 (72%) et de 2009 à 2012 (77%) [4]. La figure 1 retrace l'évolution du nombre de transplantations en France de 1986 à 2017.

**Figure 1: évolution du nombre de transplantations cardiaques en France de 1986 à 2017 [4]**



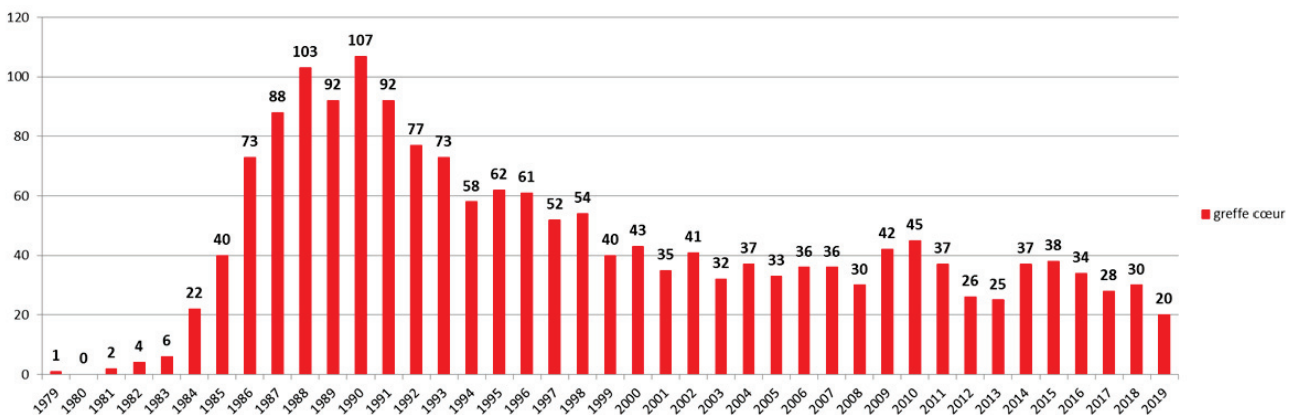


Les années 80 à 90 sont marquées par la démocratisation de l'acte chirurgical de mieux en mieux maîtrisé sur le territoire. A partir des années 90 et jusqu'en 2003, le nombre de transplantations a chuté de presque 50%. En effet, les progrès considérables et l'évolution des techniques alternatives tels que les pontages coronaires et les pacemakers dans les pathologies cardiaques font reculer l'indication de la greffe dans la prise en charge des patients. Les années 2000 marquent un tournant dans la prise en charge des patients transplantés avec l'essor des thérapies immunosuppressives qui permettront d'augmenter la survie du greffon et la qualité de vie des patients [5]. Devant ces progrès, l'augmentation de la demande due à une population vieillissante et l'élargissement de son indication à diverses pathologies cardiaques, le nombre de greffes est reparti à la hausse à partir de 2003.

Les Hospices Civils de Lyon, pionniers dans cette activité, viennent de fêter leur 50<sup>ème</sup> année de pratique de la transplantation cardiaque au sein de l'Hôpital Louis Pradel (unique établissement agréé dans la région Lyonnaise). Depuis 1979, près de 1800 greffes cardiaques (adultes et pédiatriques) ont été réalisées. Certains patients y sont suivis depuis presque 40 ans depuis leur première greffe [6].

En 2017, à Lyon comme sur l'ensemble du territoire, l'activité de greffe cardiaque est en légère diminution par rapport à 2016, avec un recul de 17,65 %. La figure 2 retrace l'évolution du nombre de transplantation cardiaques à Lyon de 1979 à Septembre 2019.

**Figure 2: évolution du nombre de transplantations cardiaques à Lyon de 1979 à Septembre 2019**



#### 1.4. Indications de la transplantation cardiaque

Environ 10 à 15% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque répondent actuellement aux critères de transplantation cardiaque.

Il y a aujourd'hui de nombreuses indications à la greffe du cœur :

- La cardiomyopathie (ischémique ou dilatée) en phase terminale non susceptible d'être traitée par un autre traitement médical ou chirurgical.
- L'insuffisance cardiaque au stade terminal (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 20% et absorption maximale d'oxygène inférieure à 12 ml/kg/min).
- Le choc cardiogénique, qui nécessite soit un support inotrope intraveineux continu, soit un support circulatoire mécanique avec un dispositif de contraction de pompe à ballonnet intra-aortique ou LVAD.
- D'autres indications incluant des symptômes angineux dans le cadre d'une maladie coronarienne non éligible à revascularisation percutanée, chirurgicale ou de traitement médical, d'arythmies létales résistantes au traitement médical, d'ablation par cathéter ou d'implantation d'un défibrillateur intracardiaque.

Le tableau 1 reprend l'ensemble des principales indications de la greffe cardiaque, ainsi que l'évolution du nombre d'inscrits en liste d'attente en France de 2012 à 2017.

Indication	2012			2013			2014			2015			2016			2017		
	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh
Autres pathologies	83	15,7	1,3	77	14,1	1,2	64	11,2	1,0	86	13,8	1,3	100	17,4	1,5	95	17,4	1,4
Cardiomyopathies dilatées	252	47,5	3,8	259	47,4	3,9	271	47,5	4,1	285	45,8	4,3	256	44,6	3,8	248	45,5	3,7
Cardiopathies ischémiques	167	31,5	2,6	175	32,1	2,7	200	35,1	3,0	209	33,6	3,1	186	32,4	2,8	176	32,3	2,6
Cardiopathies valvulaires	23	4,3	0,4	29	5,3	0,4	21	3,7	0,3	33	5,3	0,5	25	4,4	0,4	19	3,5	0,3
Retransplantations	5	0,9	0,1	6	1,1	0,1	14	2,5	0,2	9	1,4	0,1	7	1,2	0,1	7	1,3	0,1
<b>Total</b>	<b>530</b>	<b>100,0</b>	<b>8,1</b>	<b>546</b>	<b>100,0</b>	<b>8,3</b>	<b>570</b>	<b>100,0</b>	<b>8,6</b>	<b>622</b>	<b>100,0</b>	<b>9,4</b>	<b>574</b>	<b>100,0</b>	<b>8,6</b>	<b>545</b>	<b>100,0</b>	<b>8,1</b>

**Tableau 1 : Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe cardiaque selon l'indication et l'incidence par million d'habitants, de 2012 à 2017 [4]**

Les proportions d'inscrits par indication restent stables d'une année sur l'autre. Les cardiomyopathies dilatées, ischémiques et valvulaires représentent à elles seules plus de 80% des indications à la greffe.

### 1.5. Contre-indications de la transplantation cardiaque

L'admissibilité à une transplantation cardiaque reste tout de même limitée du fait de ses multiples contre-indications absolues qui occasionneraient une espérance de vie inférieure à deux ans malgré la réussite de la greffe. On peut citer [7]:

- un syndrome d'immunodéficience acquise accompagné d'infections opportunistes fréquentes.
- une maladie pulmonaire importante généralement associée à un VEM inférieur à 1L.min<sup>-1</sup> telle la BPCO.
- une tumeur maligne au cours des cinq dernières années.

- une maladie active systémique telle que l'amylose, la sarcoïdose ou le lupus.
- un foyer infectieux évolutif non maîtrisé.
- une maladie rénale sévère irréversible.
- une maladie hépatique sévère irréversible.
- toute maladie évolutive de mauvais pronostic à court terme.

Parallèlement, il existe plusieurs autres contre-indications relatives. La prudence est de mise chez tout patient présentant l'une des caractéristiques suivantes: indice de masse corporelle extrême (y compris obésité morbide et anorexie / cachexie), dysfonctionnement rénal et/ou hépatique, ulcère évolutif actif, diabète ou hypertension mal contrôlés, maladie vasculaire grave (incluant les maladies vasculaires cérébrovasculaires ou périphériques), trouble neurologique irréversible, trouble neuromusculaire irréversible, thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) dans les 100 derniers jours, maladie pulmonaire grave avec FEV inférieure à 40%, infarctus pulmonaire dans les deux derniers mois, une instabilité mentale active ou une toxicomanie (drogues, tabac ou alcool) au cours des 6 derniers mois. Un âge supérieur à 65 ans est également une contre-indication relative connue, bien que, selon la littérature, cette question soit très controversée [8].

## **2. Du don à la greffe : le parcours du greffon**

### **2.1. Le donneur**

#### **2.1.1. La loi sur le don d'organe en France**

En France, les dons d'organes et de tissus sont régis par les lois de la bioéthique. Elles reposent sur 3 principes fondamentaux [9]:

- le consentement présumé (loi Cavaillet du 22 Décembre 1976): tout individu est considéré comme donneur à sa mort, sauf s'il a exprimé son refus de son vivant (en l'exprimant auprès d'un proche ou via le registre national des refus à partir de 13 ans). En revanche, il n'existe pas de registre du « oui ».
- la gratuité : le don d'organes est considéré comme un acte de solidarité nationale et de générosité. Aucune forme de rémunération n'est autorisée pour un don.
- l'anonymat: le nom du receveur ne peut pas être donné au donneur, et réciproquement. Cependant, les proches du donneur peuvent s'ils le souhaitent demander quels organes et/ou tissus seront prélevés ainsi que la réussite des éventuelles greffes.

Aujourd'hui le taux d'opposition au prélèvement est estimé à environ 1/3 en France. Depuis 2017, les conditions de refus ont été revues et simplifiées. Il est désormais possible de s'opposer aux prélèvements de certains organes mais pas aux autres.

### 2.1.2. Sélection du donneur et source de greffons

Dans le cadre de la transplantation cardiaque, les donneurs en état de mort encéphalique sont la seule source de greffon: on parle ici d'une absence totale de conscience et de réponse aux stimuli extérieurs du tronc cérébral. Cet état est caractérisé par [10]:

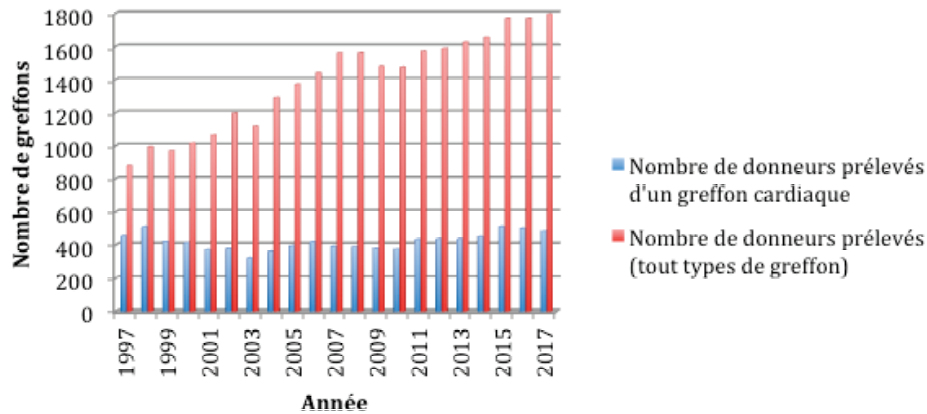
- un coma profond de cause connue
- une absence de réponse cérébrale
- une absence de réponse aux stimulations
- une absence de ventilation spontanée
- une absence d'activité du tronc cérébral : mydriase fixe bilatérale, pas de réflexe oculaire, cornéen et oropharyngé
- une absence de facteurs métaboliques masquant les réflexes susmentionnés (hypothermie, trouble glycémique, hydro-électrolytique ou acido-basique, intoxication aux médicaments, état de choc)
- une double évaluation par des équipes indépendantes de celle réalisant la transplantation à 6h d'intervalle
- un état potentiellement confirmé par EEG ou perfusion cérébrale avec isotope
- un consentement clairement identifié (Cf 2.1.1)

Dans l'idéal, il est préférable que le donneur soit âgé de moins de 50 ans. Bien que la compatibilité du système ABO soit essentielle, celle du Rhésus n'est pas une condition *sine qua none* pour la réalisation de la greffe. La taille du cœur du donneur ne doit pas excéder 30% de celle du receveur. Le donneur ne doit pas être porteur de pathologies cancéreuses ou infectieuses dont certaines sont des contre-indications absolues (telles le VIH, les prions, les infections virales actives) quand d'autres ne sont que des contre-indications relatives. Le donneur ne doit pas souffrir de cardiopathie (ischémie, valvulopathie) et doit présenter une fraction d'éjection ventriculaire suffisante (y compris sous inotrope en dose de soutien).

Une échographie trans-œsophagienne doit-être réalisée pour évaluer l'organe, associée à une éventuelle coronographie en cas de doute sur la vascularisation (notamment chez les hommes de plus 40 ans et les femmes de plus de 50 ans). Enfin, la décision finale est confortée par l'appréciation visuelle et la palpation lors du prélèvement.

La figure 3 retrace l'évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe en France, de 1997 à 2017.

**Figure 3: évolution du nombre de donneurs décédés en France et prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe [4]**



Le nombre de prélèvements cardiaques chez les donneurs en état de mort encéphalique prélevés d'au moins un organe n'a que peu évolué ces 20 dernières années, alors que le nombre total de greffons issus de cette même population a plus que doublé sur la même période. L'âge des donneurs, les antécédents cardiovasculaires ainsi que l'insuffisance ventriculaire sont les principales causes de non-prélèvement de cœur.

Face au nombre croissant de patients en attente de greffe, un certain nombre de mesures ont été prises pour pallier cette carence grandissante, notamment en assouplissant les critères de sélection d'âges pour augmenter le nombre de greffons disponibles. En prélevant des donneurs plus âgés ou en moins bonne santé, les critères d'acceptation des greffons ont été élargis : un patient âgé n'aura pas forcément besoin d'un greffon jeune. Par ailleurs, certaines situations d'urgences forcent les équipes à prélever des organes de patients atteints de comorbidités telles que l'hypertension ou le diabète, dans la mesure où elles sont contrôlées et stables. Il arrive également de prélever des donneurs souffrant de certaines affections cardiaques (comme les coronaropathies ou hypertrophies ventriculaires mineures), ainsi que de tumeurs cérébrales. Le tableau 2 permet d'apprécier l'âge des greffons prélevés et greffés en fonction de l'âge du receveur en France en 2017.

Age du donneur	Age du receveur					Total
	0-17 ans	18-29 ans	30-59 ans	60-64 ans	65 ans et plus	
0-17 ans	10	4	11	2	0	27
18-29 ans	11	5	44	5	3	68
30-59 ans	5	27	193	56	33	314
60-64 ans	0	2	16	7	5	30
65 ans et plus	0	0	15	10	3	28
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>38</b>	<b>279</b>	<b>80</b>	<b>44</b>	<b>467</b>

**Tableau 2: âge des greffons prélevés et greffés en fonction de l'âge du receveur en France en 2017 [4]**

En 2017, l'âge moyen des receveurs est de 49,2 ans. Celui des donneurs est de 44,3 ans. A ce jour, environ 5% des patients en attente de greffon décèdent avant d'avoir pu en bénéficier, et environ 2% sortent de la liste d'attente pour aggravation de leur état de santé contre-indiquant alors la greffe (tableau 3).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre total de décès	65	76	77	80	79	43
Pourcentage de décès parmi les inscrits*	7,9 %	8,8 %	8,5 %	8,2 %	8,3 %	4,9 %
Décès parmi les nouveaux inscrits	46	47	49	47	56	29
Pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits	8,7 %	8,6 %	8,6 %	7,6 %	9,8 %	5,3 %
Taux d'incidence (nombre de décès pour 1 000 patients x année)**	212,7	237,8	215,5	215,1	223,0	142,3

**Tableau 3: évolution du nombre de décès en liste d'attente chez les sujets en attente de greffon en France de 2012 à 2017 [4]**

### 2.1.3. Prise en charge du donneur et du greffon

De la qualité du greffon dépend la chance de survie du receveur. Le donneur ne doit pas être considéré comme une simple réserve d'organes : c'est un patient inestimable qui doit bénéficier des mêmes soins qu'un autre patient. La stabilité et la qualité des organes prélevés demandent un investissement important permettant de les maintenir dans des conditions les plus physiologiques possibles. Toutefois, les répercussions des examens et actes réalisés ne doivent pas être pris en compte, même s'ils sont nocifs sur d'autres tissus : la priorité revient toujours à l'organe considéré.

Parmi ces examens, au minimum, il faudra compter [10]:

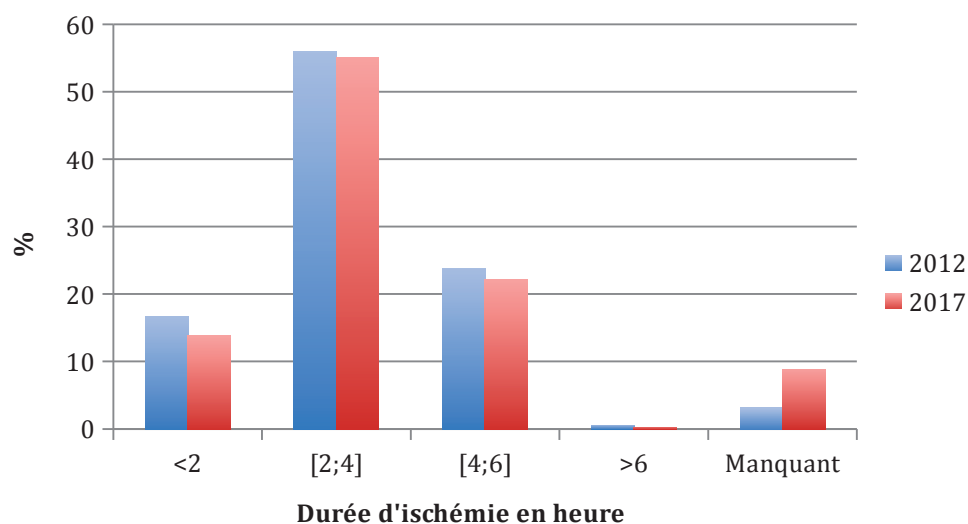
- monitoring de contrôle : débits cardiaque et urinaire, électrocardiogramme, saturation en O<sub>2</sub>, pression partielle PaCO<sub>2</sub> expirée, cathéter artériel et voie centrale.
- exploration cardiaque par échographie trans-œsophagienne.
- anesthésie et curare pour inhiber les éventuels réflexes médullaires en vue du prélèvement.
- ventilation pour assurer des échanges gazeux optimaux.
- si nécessaire, administration d'inotrope (dopamine, dobutamine, adrénaline) pour maintenir un travail cardiaque de perfusion des organes satisfaisant (notamment coronarien >70mmHg).
- perfusion de noradrénaline voire de vasopressine si patient vasoplégique (perte de tonus vasculaire).
- remplissage vasculaire (Ringer-lactate, colloïde, Plasma Frais Congelé, sang) avec maintien de l'osmolarité.

- transfusion sanguine pour maintenir l'hématocrite supérieur à 0,30 et prévenir une éventuelle anémie (Hb supérieure à 100 g/L minimum). Les pertes sanguines occasionnées par les prélèvements de plusieurs organes doivent être corrigées en continu.
- correction des perturbations de l'hémogramme.
- utilisation de diurétiques (furosémide, mannitol) pour assurer un débit urinaire supérieur à  $1\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .
- administration de bicarbonates en cas d'acidose, maintien d'une glycémie inférieure à  $10\text{mmol.L}^{-1}$  par injection d'insuline.
- correction de l'hypocorticisme par Solumédrol®, de l'hypernatrémie par ADH et de l'insuffisance thyroïdienne.
- correction de l'hypothermie par couvertures chauffantes, chauffage des perfusions et des gaz.
- continuation des traitements en cours jusqu'au débranchement final.
- anti-coagulation par héparine à  $300\text{UI.kg}^{-1}$  avant de clamer l'aorte.

Le cœur est l'organe prélevé en priorité dans le cas de prélèvements multiples, avant les poumons, le foie, le pancréas et les reins.

Une fois le prélèvement effectué, le greffon est alors refroidi à  $4^{\circ}\text{C}$  dans une solution Shumway (Ringer), puis perfusé par un cardioprotecteur pendant tout le temps de transport. La durée d'ischémie maximum ne doit pas dépasser les 5h (6h tout au plus), au risque de voir se détériorer rapidement les fonctions du greffon. Cette durée d'ischémie est un facteur majeur de survie du receveur (figure 4).

**Figure 4: durée d'ischémie froide du greffon cardiaque en 2012 et 2017 en France [4]**



La durée d'ischémie froide respecte dans la quasi-totalité des cas ce délai de 6 heures, avec une majorité entre 2 et 4 heures. Moins de 0,5% des greffons sortent de ce délai, mais nous n'avons pas de connaissance sur le temps supplémentaire qui a été imposé au greffon, ni sur l'échec ou la réussite des greffes concernées [10].

## 2.2. Période pré-transplantation

### 2.2.1. Attribution du greffon

Lors de son inscription en liste d'attente de transplantation, le patient devra se plier à une multitude d'examen qui constitueront le bilan pré-greffe. Ce bilan comprend notamment :

- Des examens immunologiques : groupage ABO, typage HLA, recherche de DSA.
- Des analyses sérologiques : recherche VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, rétrovirus HTLV, Treponema pallidum.
- Des analyses parasitaires, notamment la toxoplasmose.

A la suite de ce bilan et sous réserve de résultats ne contre-indiquant pas la greffe, le patient peut alors être inscrit sur le registre national d'attente de greffon. Ce registre est géré par l'Agence Nationale de la Biomédecine [4], qui attribue un indice de priorité reflétant l'état d'urgence de cette greffe pour la survie du patient.

Pendant l'attente, l'état du patient est régulièrement réévalué : certains patients se verront alors retirés du registre si leur état se dégrade et ne permet plus d'accéder à la greffe (tableau 4).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre total de décès ou aggravation	79	94	91	98	98	60
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les inscrits*	9,5 %	10,8 %	10,1 %	10,0 %	10,3 %	6,9 %
Décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	55	56	57	54	66	37
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	10,4 %	10,3 %	10,0 %	8,7 %	11,5 %	6,8 %
Taux d'incidence (décès ou aggravation)**	258,6	294,2	254,7	263,5	276,6	198,5

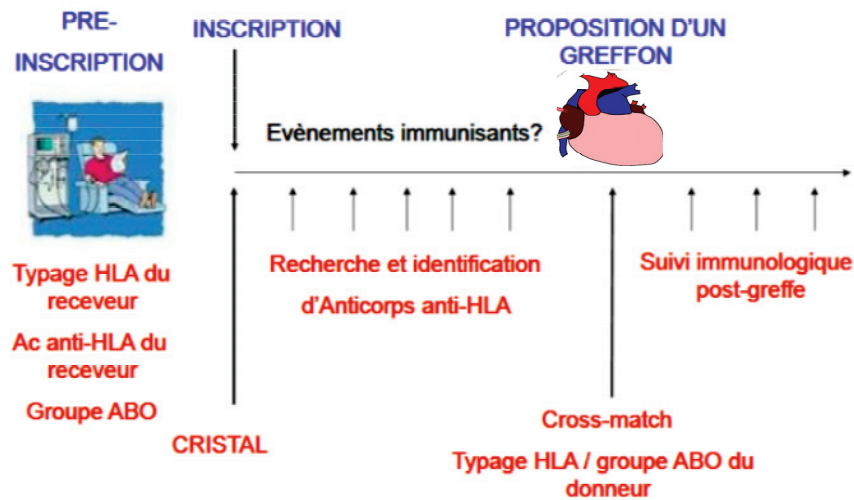
**Tableau 4: évolution du nombre de décès ou sorties de registre d'attente de greffon cardiaque pour aggravation en France de 2012 à 2017 [4]**

\*Receveurs en attente au 1<sup>er</sup> janvier de l'année + nouveaux inscrits

\*\*Nombres de décès ou aggravation survenus dans l'année pour 1000 patient-années

De plus, une recherche régulière d'Ac anti-HLA sera effectuée pour surveiller leur éventuelle apparition lors d'événements sus-cités. On recherchera la compatibilité HLA la plus optimale possible. La figure 5 schématise l'exploration HLA en transplantation cardiaque.





**Figure 5: exploration HLA en transplantation cardiaque**

Un test immunologique de cross-match lymphocytaire est réalisé le jour de la greffe pour se prémunir du rejet hyper aigu lorsque les délais le permettent (sinon on effectuera un cross match rétrospectif, après greffe). Il s'agit ici de mettre en contact les Ag du donneur contenus dans le greffon avec les Ac présents dans le sérum du receveur. Un test positif signifie l'annulation de l'intervention. De plus, une fois la transplantation faite, un suivi immunologique est effectué pour rechercher des Ac anti-HLA *de novo* afin de mettre en place au plus tôt un traitement adapté (augmentation des anti-rejets, plasmaphérèse, Ig). Comment allouer cette ressource de santé limitée ? Le système actuel d'attribution propose des greffons aux patients sur le registre d'attente selon un Score National d'Attribution des Greffons Cardiaques (SNAGC). Ce système prend en compte les contraintes de compatibilité sanguine et de trajet entre le donneur et le receveur pour mieux maîtriser les durées d'ischémie froide. Ce score est calculé en 4 étapes [11]:

- calcul de l'index de risque cardiaque ICAR (adulte uniquement), reflet du risque de décès en liste d'attente
- calcul du score cardiaque composite brut CCB, lui-même redécoupé en 4 composantes
- calcul du score cardiaque composite pondéré CCP, qui résulte de l'application du CCB sur un ensemble de filtres d'appariement donneur-receveur (différence d'âge, de morphologie etc)
- calcul du Score National d'Attribution des Greffons Cardiaques, qui résulte de l'application du CCP sur le temps de transport (considérant un transport en voiture pour une distance inférieure à 100km, et en avion si la distance est inférieure à 400km)

Cet indice est calculé lors de l'inscription sur liste d'attente, et réévalué régulièrement en fonction de l'évolution de l'état de santé du patient.

### 2.2.1.1. Exploration et compatibilité ABO

Même si la composition du tissu sanguin est identique pour tous, comme dans le cas de la transfusion sanguine la compatibilité ABO suit des règles très strictes en transplantation cardiaque. Les systèmes Rhésus et Kell ne sont quant à eux pas pris en compte.

Découvert par Karl Landsteiner au XX<sup>ème</sup> siècle, le système ABO est le plus important en matière de transfusion. Il en découlera la théorie des groupes sanguins, composée de :

- deux agglutinogènes (présents sur la surface des hématies) qui définissent 4 combinaisons de groupe A, B, AB et O (absence de A et de B).
- deux agglutinines (présentes dans le sérum) anti-A et anti-B de type IgM de haut poids moléculaire. On distinguera les Ac naturels (apparaissant spontanément), immuns (après immunisation), réguliers (présents lorsque l'Ag correspondant est absent) et irréguliers (présents en même temps que l'Ag correspondant).

=>Si un agglutinogène est présent sur l'érythrocyte, l'agglutinine correspondante doit toujours être absente du sérum, et inversement. La répartition des groupes sanguins en France sont disponibles dans le tableau 5.

Groupe sanguin	Antigène	Immunoglobuline	Fréquence
<b>O</b>	ni A ni B	Anti A et anti B	43%
<b>A</b>	A	Anti B	45%
<b>B</b>	B	Anti A	9%
<b>AB</b>	AB	Aucune	3%

**Tableau 5: répartition des groupes sanguins [16]**

Les Ag A et B sont localisés sur les GR et apparaissent dès la 5<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale. L'expression définitive est acquise vers 3 ans, ils sont donc faiblement exprimés jusqu'à ce moment. Ceci explique les tentatives de transplantation ABO incompatible chez l'enfant en dernier recours [12].

Sur le plan génétique, les gènes se localisent sur le bras long du chromosome 9, sur 2 loci homologues. On distingue deux systèmes de gènes qui vont agir successivement :

- gène H qui va entraîner la transformation d'une substance de base (disaccharide) en substance H
- 3 gènes ABO :
  - Gène A transformant la substance H en Ag A
  - Gène B transformant la substance H en Ag B
  - Gène O ne transformant pas la substance H

Chaque locus possède 1 gène sur 3 (A, B ou O) mais A et B sont codominants et dominants sur O. Enfin, ils existent 2 variants du phénotype A :

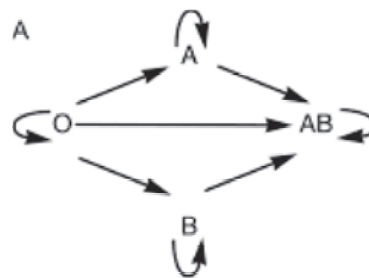
- A1 (80%) : la substance H est totalement transformée en substance A
- A2 (20%) : la substance H n'est pas totalement transformée en substance A. Cette substance H restante sera mise en évidence par des Ac anti-H

Les anticorps naturels dans le sérum sont eux formés du 3<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois de vie. Ce sont des Ac réguliers de type IgM trop volumineux pour passer la barrière placentaire.

Cas particulier : les anticorps immuns et irréguliers de types IgG sont capables de passer dans le plasma. Ils sont soit acquis après une grossesse (allo-immunisation foëto-maternelle) soit lors d'une transfusion incompatible. Ils sont dangereux en transfusion et transplantation.

Les transplantations suivront à quelques exceptions près les mêmes règles qu'en transfusion, les règles d'Ottenberg [13] illustrées dans la figure 6: ne jamais introduire un Ag chez le receveur qui présente l'Ac correspondant dans son plasma.

**Figure 6: règle d'Ottenberg**



Les sujets O sont «donneurs universels»  
 Les sujets AB sont «receveurs universels»

En transplantation cardiaque, l'incompatibilité ABO est responsable de rejets hyper-aigus ou aigus du fait des iso-agglutinines anti-A et/ou anti-B préformées comparables à ceux causés par les Ac anti-HLA. Ces rejets se manifestent en premier lieu par une micro-angiopathie thrombotique brutale. A titre d'exemple, une étude de l'Université de Keio au Japon montre sur une cohorte de 129 patients que ce risque thrombotique passe de 10,1% à 37,9% en cas de transplantation ABO-incompatible [14].

Au vu des dernières études en matière de compatibilité ABO, de cinétique du rejet et de la liste d'attente, l'Agence de la Biomédecine suit des règles d'attributions spécifiques à la transplantation cardiaque afin qu'elle puisse bénéficier au plus grand nombre tout en minimisant au maximum le risque de rejet. Ces règles de compatibilités sont disponibles en figure 7.

**Figure 7: compatibilité ABO pour attribution du greffon,  
Agence de la Biomédecine [4]**

Age Receveur	ABO Donneur	ABO Receveur
≥ 18 ans	A	→ A, AB
	AB	→ AB
	B	→ B
	O	→ O, B
< 18 ans	A	→ Groupe compatible
	AB	
	B	
	O	

### 2.2.1.2. Exploration HLA en transplantation solide

La fonction première des molécules du HLA est de présenter des antigènes protéiques au lymphocyte T et d'induire ainsi une réponse immunitaire spécifique via la production d'Ac anti-HLA .

Le système HLA est codé sur le bras court du chromosome 6. On dénombre 6 loci principaux, répartis en 2 classes qui nous intéressent ici [15] :

- Classe I (un gène par locus) : gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C
- Classe II (deux gènes par locus) : gène HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

Toutes les molécules HLA présentent une grande similarité structurale, mais celles de la classe I ne sont composées que d'une chaîne lourde  $\alpha$  (car un seul gène par locus). Cette chaîne lourde s'associe avec la  $\beta$ 2-microglobuline (une autre protéine invariante) et à un peptide à la surface des cellules, pour former la molécule HLA de classe I. Les HLA de classe II, quant à elles, sont composées de deux chaînes lourdes : une chaîne  $\alpha$  codée par le gène xxA1 et une chaîne  $\beta$  codée par le gène xxB1, avec xx=DR, DQ ou DP.

Les molécules HLA de classe I sont exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées de l'organisme ainsi que par les plaquettes. Les HLA de classe II sont exprimées par les Cellules Présentatrices d'Antigènes ou CPA et sur l'endothélium des vaisseaux sanguins uniquement. Ce sont des cellules très impliquées lors des transfusions car le greffon contient de nombreux vaisseaux sanguins. Elles sur-expriment ces molécules HLA suite aux lésions d'ischémie-reperfusion, ce qui en font des cibles potentielles pour les Ac impliqués dans les mécanismes du rejet.

Le système HLA est le plus polymorphe du génome humain (plus de 13000 allèles en 2016), ce qui explique qu'il est possible de s'immuniser contre les Ag HLA différents des HLA du soi. Pour chaque gène, il existe un très grand nombre de protéines décrites, telles que présentées dans le tableau 6.

Gène	DPB1	DPA1	DQB1	DQA1	DRB1	DRA1	B	C	A
Protéines différentes	655	26	779	35	1751	2	3518	2497	2792

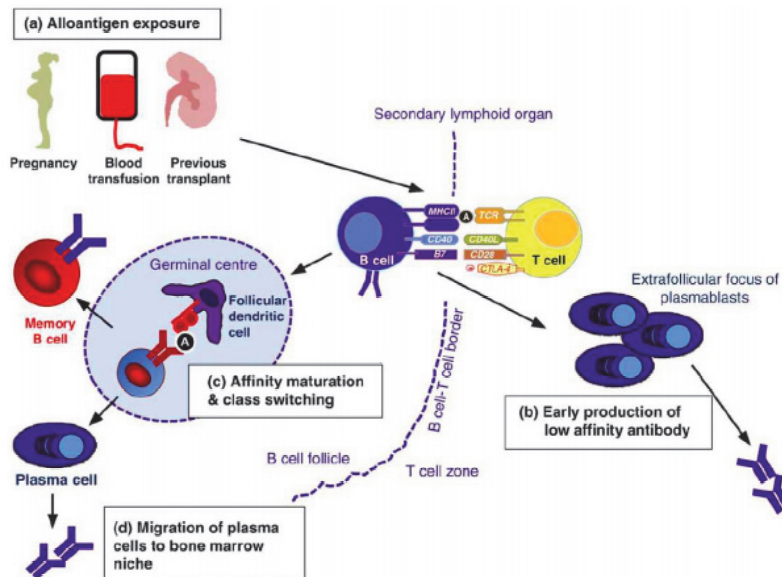
**Tableau 6: nombre de protéines décrites issues des gènes HLA**

Par exemple, un individu peut s’immuniser contre les 2497 protéines qu’il ne possède pas s’il est hétérozygote pour ce gène (soit 2496 s’il est homozygote pour ce gène HLA). Mais en clinique, pour la population caucasienne, on ne croise en fait que 20 à 25 types différents, qui sont surreprésentés dans cette population. Certaines protéines sont plus rares. Une personne qui possède un type de protéine très présent aura plus de chance qu’on lui propose un greffon du même type qu’une personne qui possède des protéines issues d’un HLA rare, car les auto Ac anti-HLA n’existent pas. De plus, si une personne avec un HLA rare s’est déjà immunisée contre de nombreux autres types de HLA (grossesse, transfusion ou transplantation), il va être difficile de lui attribuer un greffon approprié.

### 2.2.1.3. Anticorps anti-HLA en transplantation

Les principales sources d’allo-immunisation vis-à-vis du système HLA sont présentées dans la figure 8 : on distingue la transfusion sanguine, la grossesse et la transplantation d’organe [16].

**Figure 8: Production des anticorps anti HLA [17]**



En transplantation, qu’ils soient préformés (DSA) lors d’une immunisation précédente ou formés *de novo* du fait de la transplantation, les Ac anti-HLA sont responsables de rejets hyper-aigus lorsque ceux-ci sont présents en quantité assez importante pour activer le

complément. Le système HLA induit à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Les molécules HLA présentent aux lymphocytes (B et T) des antigènes du soi ou étrangers, dérivés de protéines endocytées. Cette reconnaissance active à la fois la prolifération et la différenciation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques, la prolifération de lymphocytes T CD4 producteurs de cytokines pro-inflammatoires, et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps.

La première cible des Ac anti-HLA est l'endothélium vasculaire : l'activation massive du complément entraîne alors une thrombose et un infarctus du greffon [18]. Il est possible que le receveur possède des Ac préformés, mais en quantité trop faible pour engendrer un rejet. Cependant, il a été prouvé qu'un meilleur appariement HLA entre le donneur et le receveur augmente les chances de réussite et de survie de la greffe.

Enfin, du fait de cet immense polymorphisme des molécules HLA, un grand nombre de transplantation est effectué en situation de *mismatch* : on tolère alors une ou plusieurs différences entre HLA du donneur et du receveur [19].

En greffe cardiaque, la compatibilité HLA n'est pas primordiale : on ne recherche que les Ac préformés par réaction du sérum du donneur avec les Ag les plus représentés. En dessous de 15% de réactivité totale, le risque est alors considéré comme acceptable. Au delà, une épreuve de *crossmatch* est réalisée bien qu'elle fasse perdre un temps précieux (de 2 à 4h) : il s'agit de confronter les Ac du receveur contenus dans le sérum avec les lymphocytes du donneur. Si le *crossmatch* est positif, l'intervention est annulée et le greffon est immédiatement remis en liste.

### 2.2.2. Priorité à la greffe: gestion de l'urgence

Du fait de la pénurie de greffon en transplantation cardiaque, tous les patients ne peuvent bénéficier d'une greffe immédiatement après leur inscription en liste d'attente. Des règles d'attribution des greffons ont été mises en place pour profiter au plus grand nombre tout en tenant compte du niveau d'urgence.

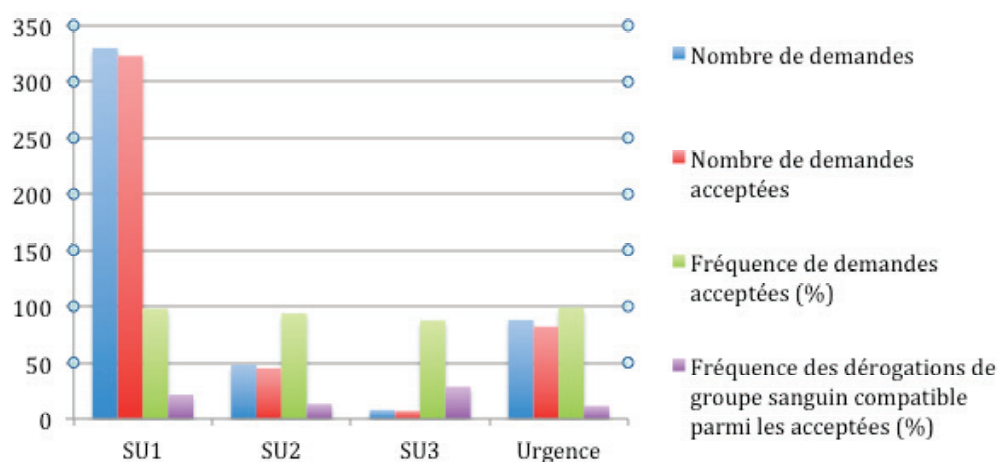
Les patients pour qui la transplantation est une urgence vitale, ou qui ont des difficultés particulières d'accès à la greffe (groupes ABO rares, pédiatrie) sont inscrits sur une liste prioritaire (créée en 2004). On distingue les super-urgences nationales, les priorités pédiatriques, les dérogations de groupe sanguin vers les groupes sanguins compatibles, ainsi que les urgences nationales. Les super-urgences se décomposent en [4]:

- SU1 : s'adresse aux patients sans assistance circulatoire de longue durée sous inotropes ou avec assistance circulatoire temporaire (type ECMO veino-artérielle) dont l'état ne contre-indique pas la greffe. Depuis 2013 seuls les patients avec un DFG supérieur à  $40\text{mL}/\text{min}^{-1}/1,73\text{m}^2$  peuvent être admis en SU1 (estimé par MDRD).

- SU2 : s'adresse aux patients sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou sur complication de cœur artificiel (type thromboembolique).
- SU3 : s'adresse aux patients sous assistance circulatoire pneumatique bi-ventriculaire ou cœur artificiel total mis en place depuis plus de 3 mois, sans complications.

Les patients inscrits en super-urgence 1 sont prioritaires sur ceux de SU2, eux-mêmes prioritaires sur les patients en SU3. L'évolution des demandes de priorités en France en 2017 est disponible sur la figure 9.

**Figure 9: évolution des demandes de priorités en 2017 en France [4]**

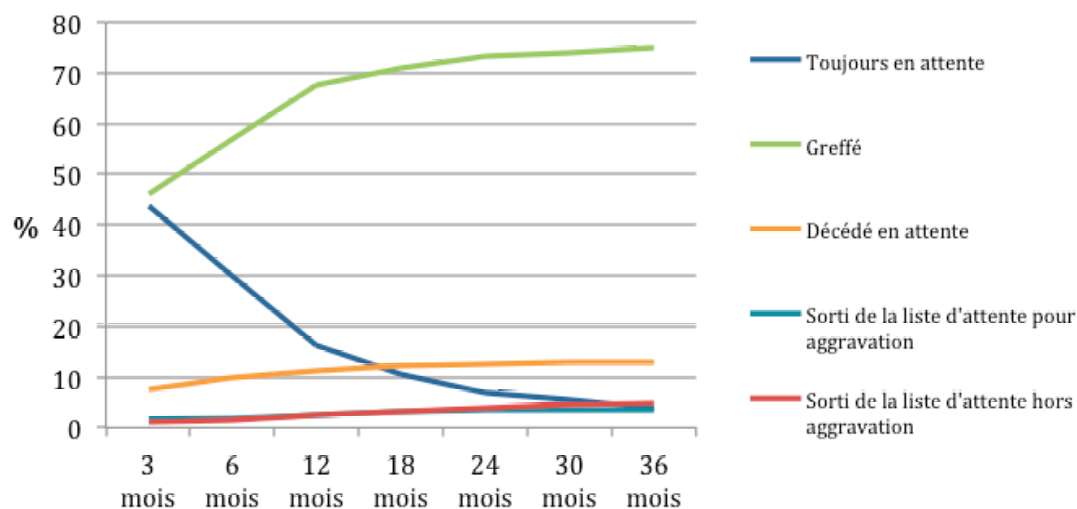


### 2.3. Accès à la greffe cardiaque – devenir en liste d'attente

Une fois inscrit en liste d'attente, le patient doit être facilement joignable à tout moment et être à proximité de l'hôpital. Il sera nécessaire de prévenir le centre de transplantation s'il doit s'éloigner de plus de 200 kms. Si une greffe lui est attribuée, il sera contacté par téléphone et devra alors préalablement organiser son transport pour rejoindre l'hôpital au plus vite (taxi, VSL, proche etc).

L'évolution de 3 à 36 mois du devenir des patients inscrits en liste d'attente de greffes cardiaques en France est disponible sur la figure 10.

**Figure 10: évolution de 3 à 36 mois du devenir des patients inscrits en liste d'attente de greffe cardiaque en France**



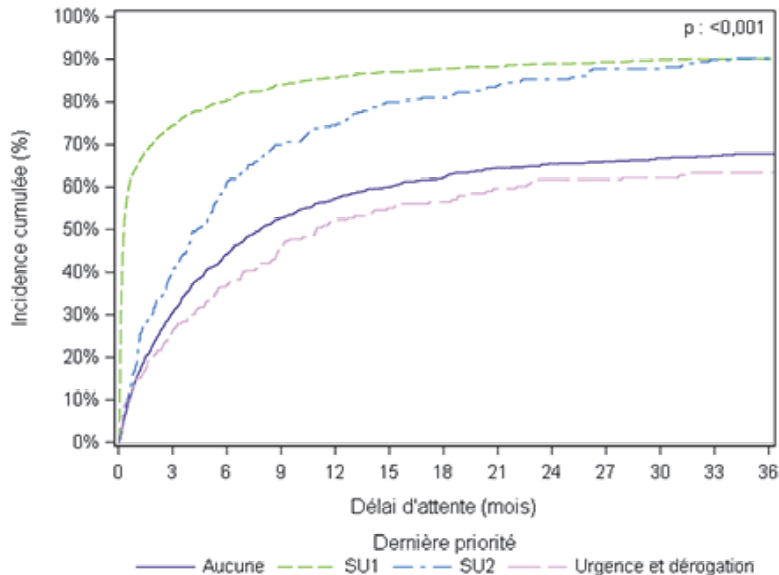
En 2017, 545 nouvelles inscriptions en liste d'attente ont été enregistrées. Pour tout âge, sexe, groupe ABO et SU confondus, un candidat en liste d'attente a environ 70% de chance d'être greffé à un an. Ce taux avoisine les 77% à 3 ans. Près de 13% des patients décèderont durant cette attente et au final, à 36 mois, moins de 4% des patients sont toujours en liste d'attente [4].

Dans le détail, l'accès à la greffe dépend de nombreux éléments et varie de manière significative, notamment en fonction du groupe ABO, de la priorité de SU et du centre de transplantation [4] :

- groupe ABO : à un an, l'incidence cumulée de greffe est plus importante pour le groupe AB (83%) et le groupe B (79%) que pour le groupe A (68%) et O (67%).
- le centre de transplantation : à un an, l'incidence cumulée de greffe varie de 50% pour Marseille Timone à 86% pour Paris Bichat. A Lyon, cette incidence cumulée est de 66% (adulte + enfant). Cet écart s'explique notamment par les différences d'évaluation des demandes de SU, par les différences de nombre de greffons disponibles dans les régions concernées ainsi que par le nombre de greffons refusés par les équipes de transplantation.
- priorité : comme prévu par cette liste, un patient inscrit en SU1 a plus de chance d'être greffé rapidement qu'une SU2 et qu'un patient sans SU (figure 11)



**Figure 11: taux d'incidence cumulée de greffe cardiaque des nouveaux inscrits selon la dernière priorité de 2012 à 2017 en France [4]**



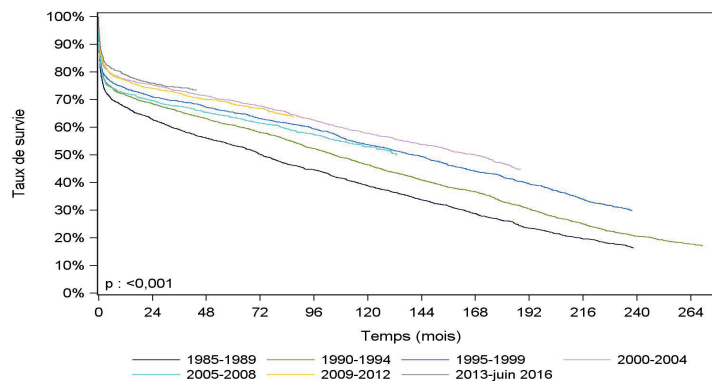
A un an, un patient inscrit en SU1 a une incidence cumulée de greffe de 86%, contre 57% en absence de priorité.

L'âge à l'inscription n'a en revanche aucune incidence sur l'accès à la greffe, que ce soit en population pédiatrique ou adulte.

### 3. Survie post-greffe

Selon l'Agence de la Biomédecine, pour une greffe réalisée entre 1996 et 2016, la probabilité de survie du receveur avoisine les 75% à 12 mois. Elle passe à 67% à 5 ans et 55% à 10 ans. Avec l'évolution des méthodes chirurgicales, de la prise en charge des rejets et des pathologies associées, cette survie augmente avec l'année de la réalisation de la greffe, comme présentée dans la la figure 12 [4].

**Figure 12: courbe de survie du receveur selon la période de la greffe en France, de 1985 à 2016 [4]**



Pour un patient greffé en 1985, la survie à 10 ans est de 38,8%. Elle est de 58% pour un même patient greffé en 2004.

Plusieurs facteurs interviennent dans cette survie, notamment l'âge du receveur : un patient greffé verra ses chances de survie à 10 ans passer de 64,0% à 46,4% s'il est âgé de moins de 17 ans ou de plus de 60 ans. De même, l'âge du donneur aura un impact sur la survie de receveur mais dans de moindres proportions (faible impact). Par ailleurs, l'indice de priorité en SU n'a quasiment aucune incidence sur la survie future du receveur. Enfin, dans le cadre d'une re-transplantation, la survie du receveur se voit diminuer significativement et passe à 43,7% à 10 ans (contre 55% en primo-transplantation).

Les principales causes de décès restent l'infection (notamment favorisée par les traitements anti-rejets), l'artériopathie coronaire, le lymphome et autres tumeurs malignes ainsi que le rejet à proprement parler. Ces composantes seront très étroitement suivies lors de la période post-transplantation via des visites de contrôle et un suivi biologique régulier. L'adhésion aux traitements post-greffe est un facteur déterminant de la survie du greffon.

## 4. Mécanisme de rejet en transplantation cardiaque

### 4.1. Mécanismes immunologiques

Qu'il soit précoce ou tardif, le mécanisme de rejet du greffon cardiaque est inéluctable. Ce phénomène peut-être évité dans le cadre de l'autogreffe ou de la greffe synégique (cas des vrais jumeaux) car il n'y a pas de disparité génétique. Même avec un traitement immunosuppresseur adapté et une bonne adhésion du patient, le système immunitaire finit toujours par reconnaître le greffon, dit allogénique, comme étranger. Il cherchera alors, au même titre qu'un agent infectieux, à l'éliminer. Ce conflit immunitaire est à l'origine de réactions inflammatoires provoquant des lésions du greffon et une diminution de sa survie pouvant aller jusqu'à une perte irréversible, partielle ou totale, de l'organe. La

reconnaissance passe par une batterie d'antigènes présents sur le greffon allogénique, à savoir [16] :

- les Ag du système ABO érythrocytaire : ce sont des Ag tissulaires qui sont reconnus sur le greffon. Il est impératif de suivre les règles établies de compatibilité ABO, au risque de voir des Ac naturellement présents chez le receveur et dirigés contre les autres groupes sanguins attaquer le greffon.
- Les AG du Complexe Majeur d'Histocompatibilité : nommés Ag du CMH (ou HLA : Human Leukocyte Antigen). Ce sont ceux qui sont reconnus en priorité et qui génèrent les réactions les plus violentes en terme de rejet.
- Les Ag mineurs d'histocompatibilités : ils regroupent tout le reste, souvent des débris intracellulaires de fragments peptidiques. Il s'agit de tous les polymorphismes protéiques présents chez le donneur et qui diffèrent du receveur.

Le rejet peut-être schématiquement divisé en 2 types :

- rejet cellulaire : médié par les lymphocytes T
- rejet humoral : médié par les lymphocytes B et leurs Ac, principalement anti-HLA.

#### 4.1.1. Réponse T et rejet cellulaire

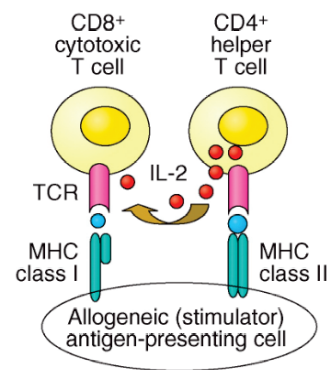
*1<sup>ère</sup> étape : reconnaissance des allo-Ag - présentation du complexe HLA-peptide par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) aux récepteurs des lymphocytes T (TCR)*

Cette reconnaissance s'effectue par deux mécanismes principaux [4]:

- **la reconnaissance directe** : les CPA du greffon, portant les molécules du CMH à leur surface, vont aller présenter ces molécules aux lymphocytes T du receveur. Les LT du receveur détectent des molécules du CMH du donneur différentes de celles du receveur. Ce système implique qu'ici le phénomène de restriction ne s'applique pas : dans le cadre de la transplantation le TCR est capable de reconnaître ce qui lui est présenté (un Ag étranger) via un CMH qui ne lui appartient pas (figure 13)

**Figure 13: reconnaissance directe des allo-antigènes**

[21]



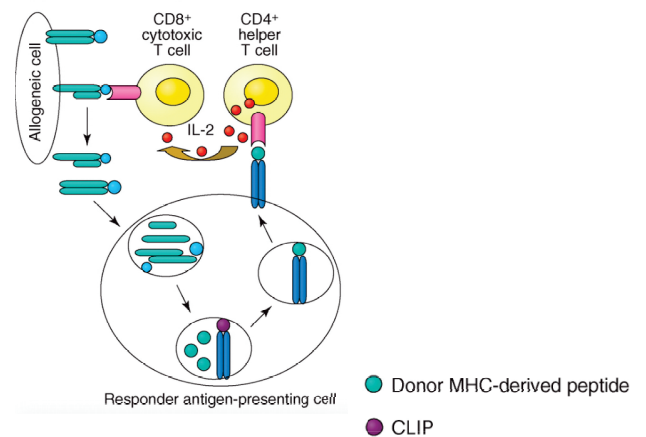
Pour mémoire, les CPA sont principalement des cellules dendritiques (immunité innée). Lors d'une réponse immunitaire, ces cellules vont dégrader l'agent infectieux sous forme de peptides qui forment alors les Ag. Elles vont ensuite les présenter via leur CMH aux LT, au sein des ganglions. Les LT, par leurs récepteurs, vont se lier au CMH et orienter leur réponse en fonction du peptide présenté. Or ici, c'est le CMH du donneur qui présente les Ag aux LT du receveur bien que leur CMH soit différent : on parle de mimétisme moléculaire. En transplantation, les LT vont donc être capables de reconnaître soit les molécules du CMH du donneur, soit l'association CHM-peptide étranger, dont la structure ressemble plus ou moins mais suffisamment à l'association CMH du soi-peptide étranger.

Ce mimétisme moléculaire est un mécanisme extrêmement puissant, puisqu'un grand nombre de LT naïfs sont capables de reconnaître de manière directe les CMH allogéniques-peptides. Par comparaison, pour un mécanisme normal de reconnaissance, il y a environ  $1/10^5$  LT qui est spécifique d'un Ag donné, alors que dans le cadre de la transplantation il y en a  $1/10^2$ . La reconnaissance est donc 1000 fois plus puissante que celle d'une bactérie, d'un virus ou autre.

Pour rappel, dans le greffon, les cellules dendritiques sont activées (principales CPA) car il a été prélevé, mis dans un liquide de conservation, subi un transport et a donc été non vascularisé pendant plusieurs heures. Cette période d'ischémie froide génère des lésions d'ischémie-reperfusion, qui activent alors les CPA. En effet, l'agression de l'organe va entraîner la production d'alarmines, une série de molécules qui vont activer les Toll Like Receptor qui pourront à leur tour activer les cellules dendritiques. Elles présenteront alors les Ag aux LT dans un contexte inhabituel et non souhaité.

- **la reconnaissance indirecte** : elle passe par les cellules présentatrices du receveur. Les cellules présentatrices CPA du donneur se sont activées, pour ensuite se dégrader jusqu'à disparaître. Ce 2<sup>ème</sup> mécanisme va donc prendre le relais lorsque les CPA sont épuisées. Les molécules allogéniques du donneur (son CMH, présent dans toutes les cellules du greffon) sont alors capturées par les cellules présentatrices du receveur (figure 14). On a affaire ici à un procédé

classique : les molécules allogéniques sont dégradées en peptides et chargées sur le CMH du receveur, qui présente ces Ag aux LT du receveur. On suit donc bien la règle de restriction au CMH synégique : c'est le CMH du receveur qui s'occupe de présenter l'Ag aux LT. Les peptides allogéniques présentés sont principalement des dérivés de molécules du CMH du donneur mais peuvent aussi être des dérivés d'Ag mineurs d'histocompatibilités (on ne sait pas bien les identifier, mais leur existence est certaine car des rejets de greffes sont aussi observés chez des donneurs et receveurs possédant le même type de CMH).



**Figure 14: reconnaissance indirecte des allo-antigènes [21]**

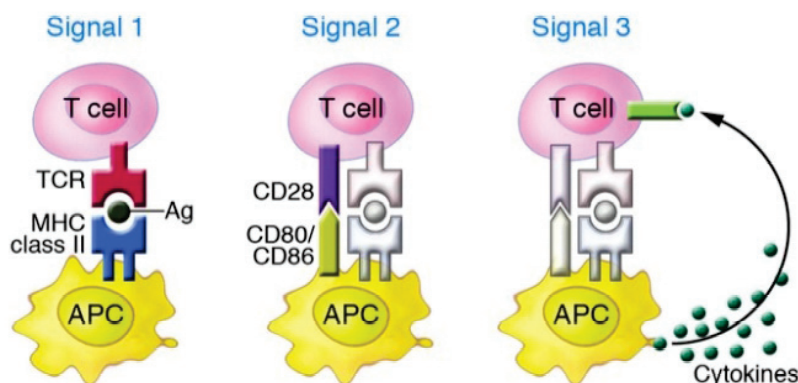
*2<sup>ème</sup> étape : activation lymphocytaire T, sous la dépendance de 3 signaux*

Les cellules dendritiques allogéniques vont induire l'activation lymphocytaire T CD4 et CD8. Il se produit alors une prolifération clonale de type TH1 avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'INF- $\gamma$  amplifiant la réponse immunitaire. Cette activation se décompose en 3 étapes successives :

- activation du Rc T : le TCR se met en face d'un CMH
- activation du LT notamment par une multitude de molécules de co-stimulation (comme les interactions CD28/CD80)
- prolifération clonale des LT induite par la sécrétion des interleukines 2 (IL2)

Une fois que les LT sont activés et qu'ils ont proliféré, ils vont pouvoir infiltrer le greffon et l'attaquer (figure 15).

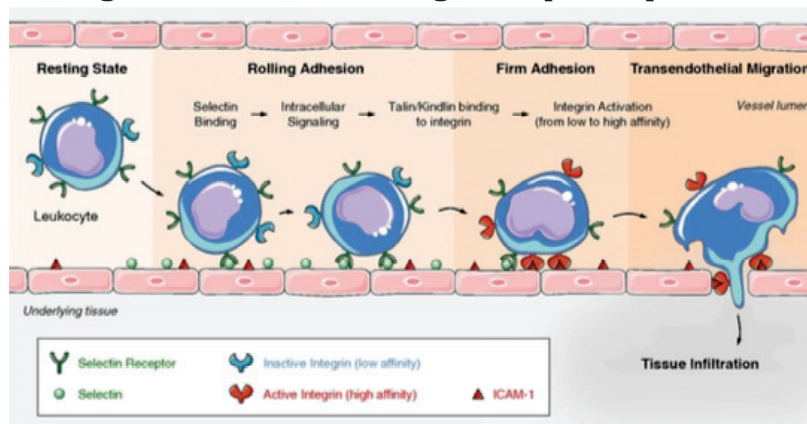
**Figure 15: activation lymphocytaire T [21]**



### 3<sup>ème</sup> étape : infiltration du greffon par diapédèse : la coopération des molécules d'adhésion

Après activation et attraction par les chimiokines, les LT vont pouvoir pénétrer le greffon par un phénomène de roulement (figure 16) : à l'approche du greffon les LT vont être ralentis par interaction avec les sélectines présentes sur l'endothélium vasculaire. Une interaction forte se formera ensuite entre les intégrines de cet endothélium (VCAM ou ICAM) et les molécules VLA-4/LFA-1 présentes sur le LT. De ces interactions endothélium-LT s'en suivra une migration trans-épithéliale du LT au travers de la paroi des vaisseaux sanguins : c'est l'infiltration du greffon [21].

**Figure 16: infiltration du greffon par diapédèse**

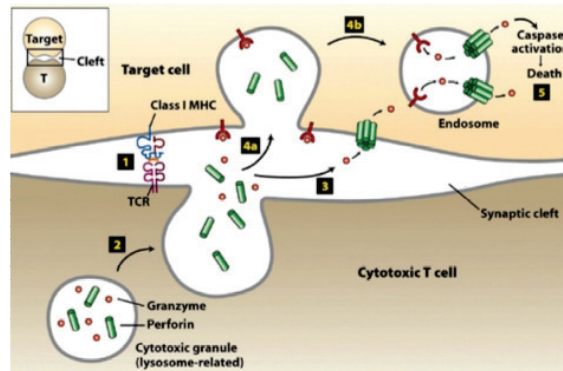


### 4<sup>ème</sup> étape : agression des cellules parenchymateuses et endothéliales par le LT

Ce phénomène passe par des mécanismes standards de cytotoxicité :

- Voie des Fas/ Fas ligand (apoptose de contact) : le LT, via son Fas ligand, peut reconnaître les cellules exprimant le récepteur Fas. Ils peuvent alors interagir ensemble et les cellules entrent en apoptose par la voie des caspases.
- Voie des perforines/ granzymes (figure 17) : après interaction, les LT dégranulent leur stock enzymatique. Les perforines entraînent directement la nécrose du greffon, alors que les granzymes activent la voie des caspases tels les Fas/ Fas ligands.

**Figure 17: activation de la voie des perforines/ granzymes [21]**



En parallèle, d'autres cellules effectrices telles les NK, les LB, les PN neutrophiles et éosinophiles, les macrophages ainsi que les cytokines inflammatoires (TNF  $\alpha$ ) participent à la destruction du greffon.

Tout l'enjeu des traitements immunosuppresseurs actuels est le contrôle de cette réponse T, notamment avec les inhibiteurs de la calcineurine, dont le plus important est la ciclosporine développée dans les années 1980. L'avènement de cette molécule a permis à d'augmenter radicalement la survie des greffons, notamment en transplantation rénale. Aujourd'hui, malgré l'amélioration des thérapies immunosuppressives et de la prise en charge globale de cette première phase du rejet, ces mécanismes ne peuvent être totalement inhibés. Après la réponse cellulaire T s'en suit une seconde phase de rejet humoral B, plus difficile à contrôler.

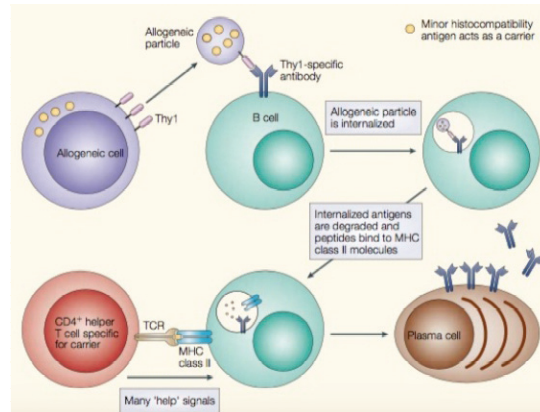
#### 4.1.2. Réponse B et rejet humoral

Nous sortons du contexte d'agression par les lymphocytes T pour passer à une réponse lymphocytaire B avec production d'Ac anti-HLA. Comme pour la réponse T, ce mécanisme se décompose successivement en 4 étapes.

*1<sup>ère</sup> étape : reconnaissance, internalisation et présentation par le lymphocyte B de peptides dérivés de molécules allogéniques du donneur (majoritairement de type HLA)*

Le LB est lui-même une Cellule Présentatrice d'Antigènes CPA. De ce fait, il a la capacité d'internaliser les molécules HLA du donneur et de présenter des peptides sur les CMH de classe II à sa surface. La présentation de ces peptides issus du CMH du donneur va permettre une coopération avec les LT (activés indépendamment), ce qui entraînera la différenciation des LB en plasmocytes producteurs d'Ac anti-HLA (figure 18) [22].

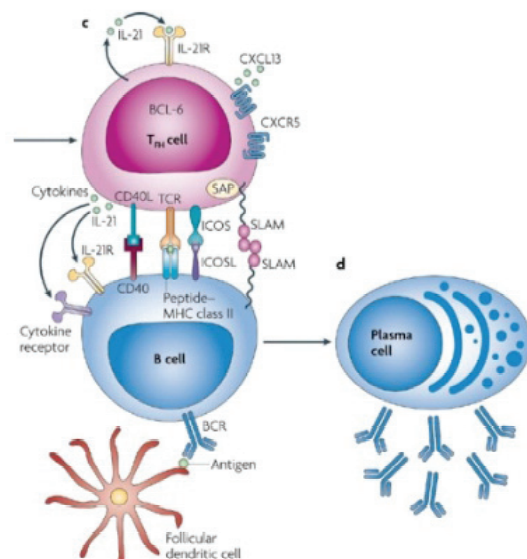
**Figure 18: reconnaissance, internalisation et présentation par le lymphocyte B de peptides dérivés de molécules allogéniques [22]**



2<sup>ème</sup> étape : activation lymphocytaire B

**Figure 19: activation lymphocytaire B [23]**

La coopération entre LT et LB aboutit à l'activation et à la différenciation du LB en plasmocyte à longue durée de vie (figure 19) [23].



3<sup>ème</sup> étape : production d'anticorps spécifiques du greffon

Une fois que le plasmocyte est formé, il est capable de produire des Ac spécifiques du greffon. Ceux-ci vont aller se fixer sur le greffon et le dégrader. Ce phénomène est difficile à maîtriser et responsable de nombreux rejets de greffe.

4<sup>ème</sup> étape : agression des cellules du greffon

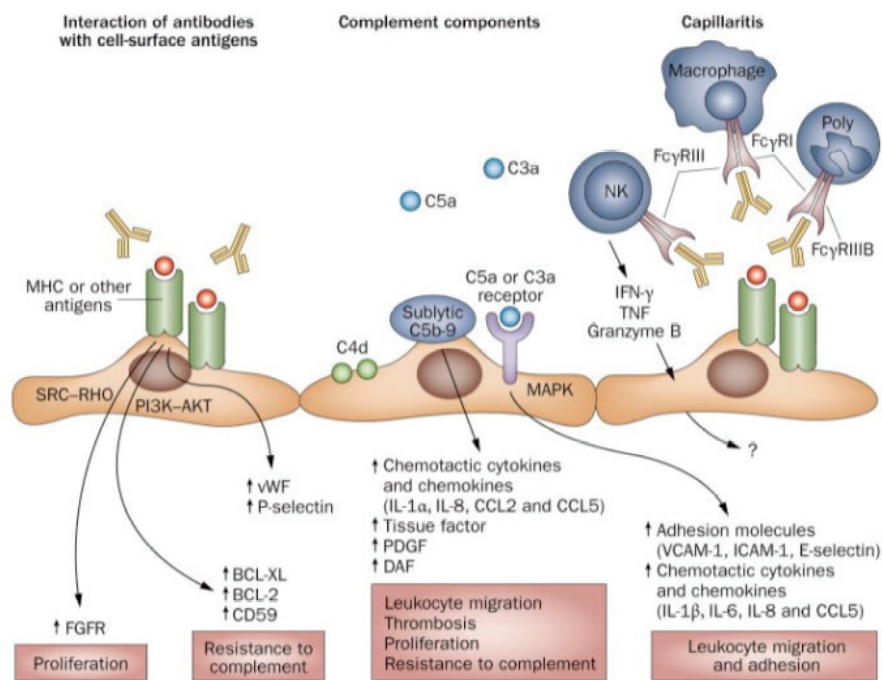
Deux mécanismes sont mis en jeu, présentés dans la figure 20 [24]:



- activation par la voie classique du complément : fixation du C1q sur les Ac, eux-mêmes fixés sur les molécules HLA du donneur. Le recrutement du C1q active alors une cascade de réactions aboutissant à la formation d'un complexe d'attaque membranaire détruisant la cellule.

- recrutement de cellules inflammatoires de l'immunité innée et ADCC : c'est un phénomène de cytotoxicité dépendant des Ac . Une fois sur place, les cellules de l'immunité innée (notamment les Natural Killers NK) peuvent reconnaître et fixer les Ac via leur fragment invariable Fc et attaquer le greffon.

**Figure 20: agression des cellules endothéliales du greffon [24]**



En clinique, si la réponse T est parfaitement contrôlée, il ne peut pas y avoir de coopération entre LT et LB, donc à priori de développement d'Ac anti-HLA. Des patients pourront alors conserver leur greffon pendant des dizaines d'années. Cependant, dès que le niveau d'immunosuppression du patient diminue (défaut d'observance, interaction médicamenteuse etc) et que la réponse T n'est plus parfaitement contrôlée, cette coopération se met en place et entraîne la conversion en plasmocytes.

## **4.2. Classification clinique du rejet**

### **4.2.1. Rejet hyper aigu**

C'est un rejet brutal. Il intervient le plus précocement, dans les quelques minutes ou heures qui suivent la transplantation (le greffon peut se nécroser dès la connexion des vaisseaux lors de l'intervention). Actuellement, il est devenu extrêmement rare du fait de l'exploration HLA lors des bilans pré-greffe. Ce rejet est lié à la présence d'Ac spécifiques du greffon préformés, soit [25]:

- des Ac naturels anti-A ou anti-B du système ABO. Il faut veiller à ce que le donneur et le receveur suivent les règles de compatibilité établies. Si l'urgence oblige de greffer des individus ABO incompatibles, une étape de dé-immunisation préalable est nécessaire.

- des Ac développés en amont de la greffe suite à des événements immunisants antérieurs: transfusion ABO incompatible, allo-immunisation foëto-maternelle ou transplantation antérieure avec les Ag HLA de la précédente greffe.

Ces Ac préformés sont potentiellement responsables d'une activation massive de la cascade du complément. Des éléments chémo-attractants attirent les globules blancs, notamment les polynucléaires neutrophiles, qui peuvent dégranuler et activer à leur tour la cascade de la coagulation. Celle-ci a un potentiel thrombotique sur tous les vaisseaux de l'organe transplanté, pouvant bloquer sa vascularisation et provoquer sa nécrose.

### **4.2.2. Rejet aigu**

Il survient dans les premiers mois suivant la transplantation, chez environ 15 % des patients. Il peut être de deux types [25]:

- rejet aigu cellulaire (70 % des cas): lié à un infiltrat du greffon massif par des cellules mononucléées (réponse type T). Il n'y a pas d'Ac anti-HLA car c'est une réponse précoce. Ce type de rejet est généralement de bon pronostic, car il répond bien aux boli de corticoïdes.

- rejet aigu humoral (30 % des cas): lié à une production d'Ac anti-HLA. L'infiltrat du greffon par les cellules mononucléées est moindre comparé au rejet cellulaire, mais des lésions vasculaires caractéristiques sont observées. Le pronostic et la réponse aux traitements sont moins favorables. Il n'y a d'ailleurs pas vraiment de recommandation ni de consensus sur sa prise en charge.

### 4.2.3. Rejet chronique

C'est la principale cause de perte du greffon à ce jour. Plus tardif, il intervient plusieurs mois à plusieurs années après la transplantation. Il s'agit d'une association de mécanismes immunologiques (à forte composante humorale) et non immunologiques qui aboutit à la destruction irréversible du greffon. A terme, le décès ou la retransplantation sont les seules issues [25].

La majorité des pertes de greffes est due à un rejet humoral. Chronologiquement, on observe dans un premier temps un rejet aigu humoral, puis, au cours des années, les lésions de fibrose et vasculaires deviennent chroniques. A cela s'ajoute la toxicité des immunosuppresseurs qui eux aussi sont délétères pour le greffon.

### 4.3. Monitoring du rejet

En transplantation, le monitoring est primordial pour déceler le rejet, bien qu'il ne supplante pas l'analyse histologique des biopsies qui reste l'examen de référence post-greffe. Il débute précocement dans la stratégie standard de la transplantation.

Chez le receveur en attente, un typage HLA est effectué pour avoir sa carte d'identité génétique: son type HLA, ses potentiels Ac anti-HLA préformés et son groupe ABO. Après son inscription sur le registre d'attente national Cristal, pendant l'attente, une surveillance régulière est mise en place pour détecter l'apparition éventuelle d'autres Ac anti-HLA suite à des événements immunisants. Parallèlement, chez le donneur d'organes (le jour de la transplantation), un typage HLA et ABO est également réalisé. Les phénotypes du donneur et des receveurs sont alors confrontés pour établir une liste des patients compatibles.

Peu avant la transplantation, un prélèvement est effectué chez les deux patients compatibles afin de réaliser une épreuve de *crossmatch* en lymphotoxicité. C'est l'épreuve de compatibilité ultime, qui permet de donner le feu vert immunologique à la greffe. C'est une technique peu sensible mais qui permet de prévenir le rejet hyper-aigu. Un *crossmatch* positif signe l'annulation de l'intervention et la remise en liste du greffon (si toutefois la durée d'ischémie froide le permet).

Après la transplantation, le monitoring a 2 objectifs :

- la détection de DSA préformés : on réalise un *crossmatch* rétrospectif en cytométrie en flux chez les patients immunisés. Cette technique, plus longue à réaliser, est beaucoup plus sensible et permet de nous assurer de l'absence d'Ac préformés. Un DSA préformé très fort aura positivé le *crossmatch* en LTC et contre-indiqué la greffe. Par contre, un DSA inférieur au seuil en LTC pourra éventuellement positiver en cytométrie. Un traitement anti-rejet à base d'Ig immunomodulatrices à fortes doses devra alors être immédiatement mis en place pour freiner la réponse immunitaire.

- la détection précoce de l'apparition de DSA *de novo* : c'est le suivi immunologique post-greffe des Ac anti-HLA, même en l'absence de signe clinique, permettant d'initier un traitement anti-rejet par immunosuppresseurs ou encore par plasmaphérèse avant l'apparition des symptômes du rejet et la souffrance du greffon.

En complément, des dosages de biomarqueurs sont réalisés pour détecter le rejet aigu cellulaire et humoral. On parle ici des cytokines pro-inflammatoire (IL6, IL8, TNF  $\alpha$ ) [26], des peptides natriurétiques (NP), auriculaires (ANF) et cérébraux (BNP, pro-BNP) [27] ou encore des molécules d'adhésions intercellulaires (ICAM-1) [28].

Bien que ces méthodes non invasives aient prouvé leur intérêt dans la prévention du rejet, aucune ne permet de remplacer la biopsie endomyocardique. Le monitoring HLA n'en reste pas moins fondamental en transplantation solide : il permet d'éviter le rejet hyper-aigu, de limiter les greffes en présence de DSA préformés, d'identifier une apparition de DSA *de novo* avant que la fonction de l'organe ne se dégrade et donc de retarder la perte des greffons dans un contexte de pénurie croissante d'organes.

## 5. Traitements et stratégies thérapeutiques

### 5.1. Traitements immunosuppresseurs

#### 5.1.1. Classification et présentation

En transplantation, les médicaments anti-rejet sont répartis en 5 catégories. On distingue [29] :

- les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
- les inhibiteurs de la protéine mTOR (évérolimus sirolimus)
- les inhibiteurs de la synthèse des cytokines (glucocorticoïdes)
- les médicaments cytotoxiques (mycophénolate et azathioprine)
- les anticorps : immunoglobuline antithymocyte humain, antilymphocyte T humain et anticorps monoclonaux (basiliximab, bélatacept)

Plusieurs spécialités sont disponibles sous différentes formes et à divers dosages. Cette palette de traitements va permettre aux cliniciens de pouvoir ajuster les posologies avec précision et ainsi maîtriser au mieux l'état d'immunosuppression de chaque patient individuellement. Le tableau 7 reprend l'ensemble de ces spécialités.

**Tableau 7: médicaments immunosuppresseurs en transplantation**

DCI	Nom commercial	Forme Galénique	Dosage
<b>Inhibiteurs de la calcineurine</b>			
Ciclosporine	Sandimmun®	Sol. injectable (perfusion)	50mg/mL
	Néoral®	Capsule Sol. Buvable	10, 25, 50 et 100mg 100mg/mL
Tacrolimus	Prograf®	Gélule Sol. à diluer pour perfusion	0.5, 1 et 5mg 5mg/mL
	Advagraf LP®	Gélule	0.5, 1, 3 et 5mg
	Modigraf®	Granulés pour suspension buvable	0.2 et 1mg
	Adoport®	Gélule	0.5, 1, 2 et 5mg
	Évérolimus LP®	Comprimé	0.75, 1 et 4mg
<b>Inhibiteur de la mTOR</b>			
Évérolimus	Certican®	Comprimé	0.25, 0.50 et 0.75mg
		Comprimé dispersible	0.1 et 0.25mg
Sirolimus	Rapamune®	Comprimé	0.5, 1 et 2mg
		Sol. Buvable	1mg/mL

DCI	Nom commercial	Forme Galénique	Dosage
<b>Glucocorticoïdes</b>			
Prednisone	Cortancyl®	Comprimé	1, 5 et 20mg
Prednisolone	Solupred®	Comprimé effervescent	5 et 20mg
		Comprimé orodispersible	5 et 20mg
		Sol. Buvable	1mg/mL
Méthylprednisolone	Médrol®	Comprimé	4 et 16mg
	Solumédrol®	Lyophilisat et sol. à usage parentéral	20, 40 et 120mg
		Poudre pour sol. injectable	500 et 1000mg
<b>Cytotoxiques</b>			
Azathioprine	Imurel®	Comprimé pelliculé	25 et 50mg
		Poudre pour sol. injectable	50mg
Mycophénolate mofétil	Cellcept®	Gélule	250mg
		Comprimé pelliculé	500mg
		Suspension buvable	1g/5mL
		Sol. à diluer pour perfusion	500mg
Mycophénolate sodique	Myfortic®	Comprimé gastro-résistant	180 et 360mg
<b>Immunoglobulines</b>			
Ig de lapin antilymphocytes humains	Globuline Grafalon®	Sol. à diluer pour perfusion	20mg
Ig de lapin antithymocytes humains	Thymoglobuline®	Poudre pour sol. à diluer pour perfusion	5mg/mL
Basiliximab	Simulect®	Poudre pour sol. injectable	10 et 20mg
Bélatacept	Nulojix®	Poudre pour sol. pour perfusion	250mg

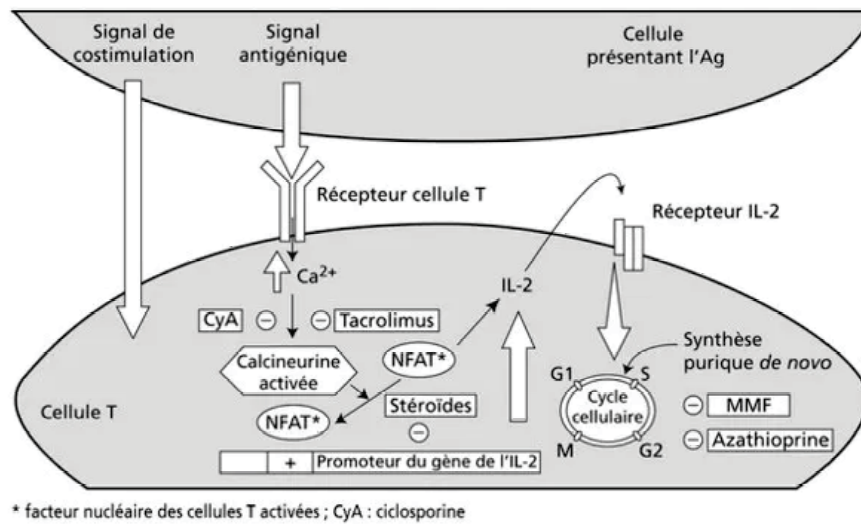
**Tableau 7: médicaments immunosuppresseurs en transplantation**

A ce jour, certains traitements sont disponibles sous forme générique, mais ces formes sont peu prescrites. Pour cause, une enquête de la SFT a mis en évidence la méfiance des prescripteurs face à ces molécules. Le manque d'étude de bioéquivalence sur des traitements chroniques, les risques de rupture des laboratoires génériques, de confusion des patients entre les DCI-princeps, de variation des biodisponibilités sur des médicaments à marge thérapeutique étroite ainsi que la complexification de l'éducation thérapeutique en sont à l'origine. C'est pourquoi les immunosuppresseurs sont dans la grande majorité des cas précédés d'une mention « non substituable » sur les ordonnances.

### 5.1.2. Mécanisme d'action

Ces médicaments agissent à différentes étapes de la réponse immunitaire [29], permettant une action synergique dans les différentes stratégies thérapeutiques. La figure 21 reprend l'ensemble des sites d'action des différents immunosuppresseurs disponibles à ce jour [30].

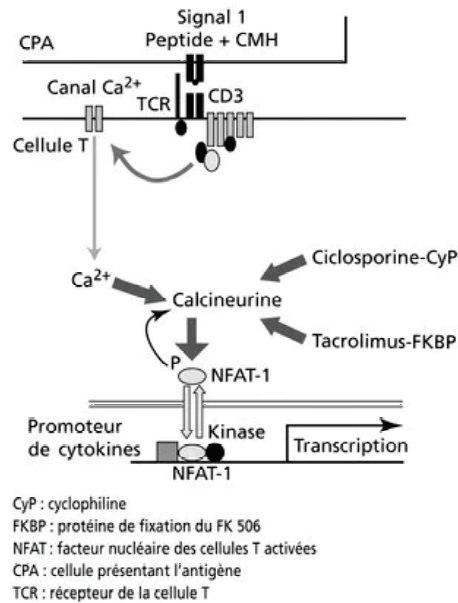
**Figure 21: sites d'action des médicaments immunosuppresseurs dans les différentes étapes de la réponse immunitaire**



#### 5.1.2.1. Inhibiteurs de la calcineurine

La calcineurine est une protéine de type phosphatase intervenant précocement dans la cascade d'activation transcriptionnelle des lymphocytes T activés. Son inhibition par la ciclosporine (peptide cyclique d'origine fongique) et le tacrolimus (antibiotique de la famille des macrolides d'origine bactérienne) aura pour conséquence une inhibition de la synthèse de l'interleukine 2 ainsi que d'autres produits d'activation (IL, GM-CSF, INF  $\alpha$  et INF  $\gamma$ ) des LT (figure 22).

**Figure 22: mécanisme d'action des inhibiteurs de la calcineurine [31]**



#### 5.1.2.2. Inhibiteurs de la mTOR

La mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases indispensable dans la prolifération cellulaire B et T induite par les cytokines. Le sirolimus (lactone macrocyclique d'origine bactérienne) et l'évérolimus (macrolide dérivé du sirolimus) bloquent le cycle cellulaire des lymphocytes B et T de la phase G1 à S.

#### 5.1.2.3. Inhibiteurs de la synthèse des cytokines

En plus de leur effet anti-inflammatoire bien connu et mis à profit dans de multiples pathologies, les corticoïdes possèdent également un effet immunosuppresseur en réduisant l'expression des gènes codant des cytokines (IL-1, IL-6, IL-2, IL-3, INF  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ ) retrouvées dans les réponses immunitaires cellulaire et humorale.

#### 5.1.2.4. Cytotoxiques

Bien que leur action passe toutes deux par un blocage de la synthèse de l'ADN des cellules immunitaires, le mycophénolate et l'azathioprine empruntent des mécanismes d'action différents.

Le mycophénolate (prodrogue dont l'activité est due à son métabolite actif, l'acide



mycophénolique) est un inhibiteur puissant de l'IMPDH (inosine monophosphate déshydrogénase), enzyme indispensable à la synthèse des bases purines. L'azathioprine (prodrogue de la 6-mercaptopurine active) joue lui plus simplement le rôle d'analogue structural des bases puriques et bloque ainsi la synthèse d'ADN.

#### 5.1.2.4. Immunoglobulines

Les anticorps polyclonaux exercent leur activité immunosuppressive par phagocytose des lymphocytes T après opsonisation. La globuline Grafalon® (extraite de sérum de lapins immunisés avec une ligné cellulaire lymphoblastoïde) est spécifique des lymphocytes humains, avec une sensibilité accrue pour les lymphocytes activés. Le Simulect® (IgG monoclonal chimérique murin/humain) est capable de bloquer le récepteur de l'IL-2 et donc l'activation des lymphocytes. Le Nulojix® (protéine de fusion) peut se lier aux récepteurs CD80-CD86 à la surface des CPA (figure 7) bloquant ainsi les signaux d'activation des LT. Enfin, la Thymoglobuline® (immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains) est capable d'éliminer les lymphocytes T par opsonisation et lyse dépendante du complément après reconnaissance de multiples molécules d'activation des LT.

#### 5.1.3. Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques permettent de faire des choix thérapeutiques en situation curative et préventive, autant pour la phase d'induction que pour la phase d'entretien. Le tableau 8 résume l'ensemble de ces données [29].

**Tableau 8: données pharmacocinétiques des immunosuppresseurs indiqués en transplantation cardiaque**

DCI	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
<b>Inhibiteur de la calcineurine</b>				
Ciclosporine	Faible - 20 à 50 % <i>per os</i>	Importante (Vd=13L/kg) Forte fixation aux PP (90%)	Hépatique ++ (CYP3A - plus de 30 métabolites) Substrat et inhibiteur PgP Variabilité individuelle +	Demi-vie 6h
Tacrolimus	Faible - 20 à 25 % <i>per os</i> Diminuée par l'alimentation	Importante (Vd=16,9L/kg) Très forte fixation aux PP (99%)	Hépatique ++ (CYP3A4) Substrat de la PgP	Demi-vie de 12 à 43h selon spécialité

DCI	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
<b>Inhibiteur de la mTOR</b>				
Évérolimus	C <sub>max</sub> en 1 à 2h Biodisponibilité cp disp./cp=0,9 Diminuée par aliments gras (jusqu'à -44%)	Importante (Vd=342±107L/kg) Fixation aux PP 74 %	Hépatique (CYP3A4) Substrat de la Pgp Métabolites inactifs	Fèces ++ Demi-vie 28±7h C <sub>eq</sub> = 4 jours
<b>Glucocorticoïdes</b>				
Prednisone	Rapide <i>per os</i>	Cinétique <u>linéaire</u> (forte fixation albumine – faible transcortine)	Hépatique ++	Demi-vie de 2 à 4h (<demi-vie biologique)
Prednisolone	Rapide <i>per os</i>	Cinétique <u>non linéaire</u> (fixation variable sur albumine et transcortine)	Hépatique ++	Demi-vie de 2 à 4h (<demi-vie biologique)
<b>Cytotoxiques</b>				
Azathioprine	Rapide et importante Diminuée avec le lait (jusqu'à 26%)	Tous les tissus sauf le cerveau Fixation aux PP 30 %	EPP important Intracellulaire ++ Métabolites actifs (6-MP ++) via TPMP	Urine ++ Demi-vie de 4 à 5h
Mycophénolate mofétil	Rapide <i>per os</i> Biodisponibilité 94 %	Fixation métabolite actif aux PP (albumine) 94 %	Hépatique ++ Métabolite actif : MPA Cycle entero-hépatique	Urine ++ (MPA inactif) Demi-vie de 6 à 12h
Mycophénolate sodique	Rapide et complète <i>per os</i> Biodisponibilité 72 %	Importante (Vd=50L/kg) MPA et MPAG fortement liées aux PP (97 et 80%)	Hépatique ++ MPA actif + MPAG inactif MPAG retransformé en MPA (flore intestinale) puis réabsorbé	Urine ++ (sous forme MPAG) Demi-vie MPA 12h Demi-vie MPAG 16h
<b>Anticorps</b>				
Basiliximab		Faible (Vd=8,6L/kg) Affinité Rc IL2 ++		Demi-vie 7 jours Variabilité ind. de 30 à 35 %

**Tableau 8: données pharmacocinétiques des immunosuppresseurs indiqués en transplantation cardiaque**

## 5.1.4. Optimisation thérapeutique

### 5.1.4.1. Traitements préventifs : posologies, plan de prise et règles spécifiques d'administration

Les posologies, durées de traitement et plans de prises des médicaments préventifs du rejet de greffe utilisés en transplantation cardiaque sont résumés dans le tableau 9 [29].

Classe	DCI	Posologie	Durée de traitement
<b>Phase d'induction</b>			
Inh. de la calcineurine	Ciclosporine IV	3-5 mg/kg/j	8 à 15 jours post-transplantation
	Ciclosporine <i>per os</i>	6-15 mg/kg/j	1 mois post-transplantation
	Tacrolimus <i>per os</i>	0,075 mg/kg/j en 2 prises	1 mois post-transplantation
Inh. de la mTOR	Évérolimus	1,5 g/j en 2 prises	
Glucocorticoïdes	Prednisolone	1 mg/kg/j	15 jours post-transplantation
	Méthylprednisolone IV	1 mg/kg/j	2 jours post-transplantation
Cytotoxiques	Azathioprine	1-3 mg/kg/j	
	Mycophénolate mofétil	3 g/j en 2 prises	
Immunoglobulines	Thymoglobuline®	1-1,5 mg/kg/j	2 à 5 jours post-transplantation
	Grafalon®	2-5 mg/kg/j	5 à 21 jours post-transplantation
	Basiliximab®	20 mg/kg	Avant greffe, puis J4
<b>Phase d'entretien</b>			
Inh. de la calcineurine	Ciclosporine <i>per os</i>	2-6 mg/kg/j	
	Tacrolimus <i>per os</i>	0,1-0,3 mg/kg/j	
Inh. de la mTOR	Évérolimus	1,5 g/j en 2 prises	
Glucocorticoïdes	Prednisolone <i>per os</i>	0,25 mg/kg/j	
	Méthylprednisolone <i>per os</i>	0,25 mg/kg/j	
Cytotoxiques	Azathioprine	1-3 mg/kg/j	
	Mycophénolate mofétil	3 g/j en 2 prises	
Immunoglobulines	Bélatcept	5 mg/kg	A partir de S16 Toutes les 4 semaines

**Tableau 9: plan de prise des immunosuppresseurs préventifs du rejet cardiaque**

- Ciclosporine

Après une phase d'induction (prioritairement *per os*), la posologie est progressivement diminuée vers la dose d'entretien, ajustée en fonction des dosages réguliers de la ciclosporinémie et de la fonction rénale du patient.

En effet, une surveillance étroite des concentrations est justifiée par la grande variabilité intra et inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques, une néphrotoxicité dose-dépendante, une marge thérapeutique étroite et par les nombreuses interactions médicamenteuses existantes. La ciclosporinémie sera dosée avant administration d'une nouvelle dose afin d'estimer sa concentration résiduelle C<sub>0</sub>, à une fréquence plus ou moins espacée selon l'ancienneté de la greffe et de l'état du patient (effets indésirables, rejet) : tous les 2 à 3 jours à l'initiation du traitement ou lors des changements de posologies.

La ciclosporine se présente sous diverses formes galéniques. Les capsules doivent être ingérées avec un grand verre d'eau, entières ou mâchées. Sous forme de solution buvable, la ciclosporine doit être diluée et homogénéisée avant administration (récipient en verre pour limiter les interactions contenant-contenu) dans une boisson froide. Il est recommandé d'essuyer mais de ne pas rincer la pipette entre chaque utilisation. Enfin, la voie IV est réservée en cas d'impossibilité d'utilisation de la voie *per os*, en raison du risque anaphylactoïde de certains excipients (notamment l'huile de ricin polyoxyéthylénée).

- Tacrolimus

Le traitement *per os* par le tacrolimus est initié dans les 5 jours suivant la greffe (dans les 12h minimum en absence de défaillance d'organe), en relai des immunoglobulines. Une administration alternative par perfusion continue est possible (de 0,01 à 0,02 mg/kg/j) en substitution de la voie orale. Comme la ciclosporine, sa posologie est ajustée en fonction de la concentration résiduelle par un dosage quotidien lors de la première semaine, puis mensuel en phase d'entretien.

La clinique (tolérance, rejet), les multiples interactions possibles avec d'autres substances (modifications des traitements) et la fonction hépatique (insuffisance) du patient peuvent également justifier des adaptations posologiques.

*Per os*, le tacrolimus doit de préférence être pris à jeun ou à distance des repas (1h avant ou 2h après). Il est possible d'ouvrir les gélules et d'en mélanger le contenu avec de l'eau froide afin de les utiliser par sonde nasogastrique. Ici encore, la voie intraveineuse n'est envisagée qu'en seconde intention après dilution (glucose ou sérum physiologique) dans les cas où l'administration *per os* est impossible. La présence d'huile de ricin polyoxyéthylénée rend cette dernière particulièrement allergisante, et à l'origine de choc anaphylactique.

- Évérolimus

L'évérolimus est débuté à posologie de 1,5 mg/j en deux prises. Tout comme les inhibiteurs de la calcineurine, la concentration résiduelle en évérolimus doit être régulièrement évaluée afin d'ajuster sa posologie pour atteindre une concentration sanguine résiduelle entre 3 et 8 ng/mL. Substrat du CYP3A4, la posologie de l'évérolimus doit être adaptée en cas d'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques, de la clinique, ainsi qu'en cas de modifications des traitements associés.

Disponible uniquement sous forme de comprimés, l'évérolimus doit être administré en deux prises en même temps que la ciclosporine. Les comprimés ne doivent pas être coupés ou broyés, et il convient de les prendre toujours pendant les repas ou toujours en dehors des repas.

- Corticoïdes

Le traitement par corticoïdes est débuté par voie IV durant les deux premiers jours après greffe, puis relayé par voie *per os*. Sa posologie sera dégressive jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien de 0,25mg/kg/j. Les posologies sont ensuite ajustées en fonction de la clinique, avec une attention particulière sur les complications inhérentes à la corticothérapie au long cours.

*Per os*, les corticoïdes doivent être administrés le matin afin de ne pas perturber le cycle endocrinien du cortisol (syndrome de Cushing iatrogène). Les injections intraveineuses doivent être réalisées en perfusion lente.

- Azathioprine

La posologie est ajustée principalement selon la tolérance (hématologique) et l'efficacité. Une leucopénie et/ou des signes d'hépatotoxicité justifieront une diminution des posologies, voire un arrêt du traitement.

Bien que le dosage des concentrations résiduelles de l'azathioprine ne présente pas d'intérêt, la posologie initiale peut être orientée par la détermination du phénotype de la Thiopurine S-MéthylTransférase ou TPMT, principale enzyme responsable de son métabolisme. De plus, le dosage d'un de ses métabolites intra-érythrocytaires (nucléotides de la 6-thioguanine) permet d'évaluer l'observance du traitement et d'optimiser la thérapeutique.

Il est recommandé de prendre les comprimés avec une prise alimentaire afin de limiter les troubles digestifs, sans les broyer ni les casser. La voie parentérale est utilisée uniquement lorsque la voie *per os* n'est pas envisageable.

- Mycophénolate

En transplantation cardiaque, le mycophénolate a prouvé sa supériorité sur l'azathioprine dans la prévention du rejet, à la posologie efficace de 3g/j en deux prises. Sa posologie est principalement ajustée en fonction de la tolérance hématologique (notamment de la lignée blanche) et de la clinique. Une surveillance thérapeutique par dosage de son principal métabolite actif, l'acide mycophénolique, peut-être réalisé en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité. Par ailleurs, du fait du cycle entero-hépatique et de la retransformation de son métabolite inactif le MPAG en MPA actif (par la flore intestinale), un dosage de cet acide mycophénolique glucuro-conjugué peut également être réalisé, bien qu'il n'ait pas prouvé un grand intérêt à l'heure actuelle.

L'alimentation ayant une grande influence sur la biodisponibilité du mycophénolate mofétil, celui-ci doit être administré à jeun. Le mycophénolate sodique, lui, doit être pris toujours pendant les repas ou en dehors des repas pour garantir une absorption constante d'une prise sur l'autre. Formulés avec une pellicule gastro-résistante, les comprimés ne doivent être ni broyés, ni coupés.

#### 5.1.4.2. Traitements curatifs : posologies, plan de prise et règles spécifiques d'administration

Malgré la mise en place d'un traitement préventif et une bonne adhésion du patient à ses traitements, le rejet est un événement inéluctable dans la vie du transplanté. Les traitements curatifs spécifiques qui ont été développés afin de pallier ce phénomène sont résumés dans le tableau 10 [29].

Principe du traitement	Médicament	Posologie	Durée
Glucocorticoïde	Méthylprednisolone IV	10-15 mg/kg/j	3 jours
+ si échec			
Ac polyclonaux	Thymoglobuline®	1-1,5 mg/kg/j	3 à 5 jours
Si rejet corticorésistant			
Inh. de la calcineurine	Tacrolimus	0,1-0,3 mg/kg/j en 2 prises	
Si rejet humoral			
Anticorps	Immunoglobulines IV	0,1 g/kg puis 2 g/kg	2 à 4 jours

**Tableau 10: plan de prise des traitements curatifs du rejet cardiaque**

Les posologies ne sont données qu'à titre indicatif. Elles restent à adapter aux tolérances clinique et hématologique, avec une surveillance régulière de la NFS (érythrocytes, leucocytes, plaquettes). Une thrombopénie en début de traitement doit rapidement faire envisager une diminution des doses.

Le plan de prise et les règles d'administrations des glucocorticoïdes sont les mêmes en curatif qu'en préventif.

- Ig anti-thymocyte et anti-lymphocyte

La Thymoglobuline® est administrée par voie veineuse centrale après injection IV d'anti-H1, sur une durée de 8 à 12h. Pour le Grafalon®, l'administration par voie IV doit s'étaler sur 4h *a minima* avec une surveillance particulière d'éventuels signes de réactions anaphylactoïdes.

- Basiliximab

Après reconstitution, le basiliximab doit être administré soit en bolus IV, soit en perfusion de 30 minutes. Pour limiter le risque d'interaction, la préparation ne doit pas être mélangée à d'autres molécules et doit être injectée séparément.

- Bélatcept

Après reconstitution, la préparation doit être injectée par perfusion de 30 min, sans prémédication anti-H1.

### 5.1.4.3. Prévention du risque iatrogénique

#### 5.1.4.3.1. Interactions : contre-indications et associations déconseillées

Les interactions significatives de niveau contre-indications et associations déconseillées de la ciclosporine et du tacrolimus sont résumées dans le tableau 11 [29].

Molécule	Interaction avec	Niveau	Mécanisme
Ciclosporine			
	Millepertuis	CI	↘ concentration de la ciclosporine (voire annulation de l'effet/ rejet)
	Stiripentol	CI	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme hépatique)

Molécule	Interaction avec	Niveau	Mécanisme
	Bosentan	CI	↘ concentration ciclosporine et ↗ de celle du bosentan
	Simvastatine/ rosuvastatine	CI	↘ métabolisme de la statine (↗ risque de rhabdomyolyse et de néphrotoxicité)
	Dabigatran	CI	↗ concentration dabigatran (risque saignement)
	Orlistat	AD	↘ absorption intestinale ciclosporine, surtout si prise concomitante (- de 3h)
	Modafinil	AD	↘ concentration sanguine de ciclosporine
	Diurétiques hyperkaliémiants	AD	↗ risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale si IR)
	Sels de potatium	AD	↗ risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale si IR)
	Éry/clari/télithromycine	AD	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Amiodarone/dronédarone	AD	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme)
	Ézétimibe	AD	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme), de la créatininémie et du risque de rhabdomyolyse
	Itra/kéto/posa/voriconazole	AD	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Nelfi/ritonavir, inh. protéase	AD	↗ concentration ciclosporine (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Nifédipine	AD	↗ risque de gingivopathie par addition d'effets
	Colchicine	AD	↗ des EI neuromusculaires
	Répaglinide	AD	↗ absorption du répaglinide
	Fidaxomicine	AD	↗ concentration fidaxomicine
<b>Tacrolimus</b>			
	Millepertuis	CI	↘ concentration de la tacrolimus (voire annulation de l'effet/ rejet)
	Stiripentol	CI	↗ concentration tacrolimus (par inh. métabolisme hépatique)
	Dabigatran	AD	↗ concentration dabigatran (risque saignement)
	Diurétiques hyperkaliémiants	AD	↗ risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale si IR)
	Sels de potatium	AD	↗ risque d'hyperkaliémie (potentiellement létale si IR)
	Itra/kéto/posa/voriconazole	AD	↗ concentration tacrolimus (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Éry/clari/télithromycine et josamycine	AD	↗ concentration tacrolimus (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Dronédarone	AD	↗ concentration tacrolimus (par inh. métabolisme) et de la créatininémie
	Nelfi/ritonavir	AD	↗ concentration tacrolimus (par inh. métabolisme) et de la créatininémie

**Tableau 11: contre-indications et associations déconseillées de la ciclosporine et du tacrolimus**



Lorsque le contexte le permet, ces associations sont à éviter. Dans le cas contraire, une surveillance pharmacologique, biologique (notamment la fonction rénale) et clinique doit être réalisée afin d'adapter les posologies des différents traitements et d'en limiter les effets non souhaités.

Certaines interactions sont communes à différents immunosuppresseurs. Le tacrolimus, la ciclosporine et l'évérolimus sont métabolisés par les cytochromes, notamment le CYP3A4. Les inhibiteurs ou activateurs de ces enzymes exposent respectivement le patient à de multiples effets indésirables par accumulation des médicaments ou à l'inverse à une inefficacité par diminution de la biodisponibilité (risque de rejet). Ces principaux inducteurs et inhibiteurs sont répertoriés dans le tableau 12.

Principaux inducteurs	Principaux inhibiteurs
Millepertuis (CI)	Stiripentol (CI)
Rifampicine (AD)	Clarithromycine (AD)
Rifabutine (AD)	Érythromycine (AD)
Phénobarbital (AD)	Télithromycine (AD)
Primidone (AD)	Dronédarone (AD)
Phénytoïne (AD)	Itraconazole (AD)
Carbamazépine (AD)	Kétoconazole (AD)
Oxcarbazépine (AD)	Posaconazole (AD)
Éfavirenz (AD)	Voriconazole (AD pour l'évérolimus)
Névérápine (AD)	Ritonavir (AD)

**Tableau 12: principaux inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 interagissant avec les immunosuppresseurs**

D'autres interactions médicamenteuses sont quant à elles plus spécifiques de ces molécules, notamment la ciclosporine.

- **Interactions avec la ciclosporine**

Ici encore, certaines de ces interactions augmentent le risque de rejet par une diminution de la ciclosporinémie. D'autres en revanche, augmentent le risque d'effets indésirables par une augmentation de cette dernière.

Parmi les interactions de niveau contre-indications, associations déconseillées ou précautions d'emploi entraînant une augmentation de la ciclosporinémie, on retient:

-antibiotiques: érythromycine, clarithromycine, télithromycine, quinupristine-dalfopristine, pristanamycine et autres macrolides

-antifongiques: itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, fluconazole et terbinafine

-antiviraux: nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de protéase

- inhibiteurs calciques : nicardipine, diltiazem, vérapamil, lercanidipine
- antiarythmiques : dronédarone, amiodarone
- anti-H2 : cimétidine à posologie supérieure à 800 mg/j
- antigonadotrope : danazol
- antiépileptique : stiripentol (CI)
- normolipémiants : ézétimibe, fénofibrate
- chloroquine

Parmi les molécules de niveau contre-indications, associations déconseillées ou précautions d'emploi entraînant une diminution de la ciclosporinémie, on retient:

- antituberculeux : ramfipicine, rifabutine
- anticonvulsivants: phénorbital, carbamazépine, phénytoïne, primidone, oxcarbézépine
- antibiotiques : triméthoprime IV, clindamycine
- antiviraux : éfavirenz, névirapine
- millepertuis *per os* (CI)
- antihormone de croissance : octréotide, lanréotide
- antiobésité : orlistat
- antihypertenseur : bosentan (CI)
- antiagrégant plaquettaire : ticlopidine
- modafinil
- terbinafine

Par ailleurs, d'autres effets indésirables par interactions peuvent-être observés en cas de prise concomitante de certains médicaments, comme une néphrotoxicité par synergie des effets (association avec l'amphotéricine B, les aminosides, la cimétidine, la rosuvastatine (CI), le fénofibrate, les AINS, le méthotrexate, certains diurétiques thiazidiques...) ou encore une majoration des effets hyperkaliémiants (associations avec des sels de potassium ou des diurétiques hyperkaliémiants).

Enfin, il ne faut pas oublier que ces interactions ne se font pas à sens unique, et que la ciclosporine elle-même peut avoir des effets pharmacologiques sur les autres substances et accentuer leur risque d'effets indésirables. C'est notamment le cas du dabigatran, de la rosuvastatine et de la simvastatine qui sont contre-indiqués avec la ciclosporine.

- **Interactions avec le tacrolimus**

Des interactions sont possibles au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique. La clindamycine et le sévélamer sont responsables d'une diminution des concentrations du tacrolimus et peuvent augmenter le risque de rejet. Parallèlement, certains médicaments comme le danazol, le vérapamil, l'amiodarone et certains IPP peuvent entraîner une augmentation de la disponibilité du tacrolimus.

La prudence est de mise avec tout médicament néphrotoxique par addition d'effets (AINS, amphotéricine B, aminosides, vancomycine...), tout comme avec les substances hyperkaliémiantes (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants).

- **Interactions avec le mycophénolate**

Les IPP et les pénicillines du groupe A en association avec le mycophénolate peuvent entraîner une importante diminution des concentrations de ce dernier (jusqu'à 33%), tout comme la prise concomitante d'anti-acide à base d'hydroxyde de magnésium ou d'aluminium. Par ailleurs, le mycophénolate est réabsorbé par la circulation entéro-hépatique. Les médicaments interférant avec ce cycle sont susceptibles de modifier les concentrations de l'acide mycophénolique. C'est le cas du métronidazole qui, en neutralisant la flore intestinale anaérobie peut diminuer son efficacité.

Enfin, une interaction a été mise en évidence entre le mycophénolate et la ciclosporine via la glycoprotéine P. Les recommandations posologiques actuelles sont basées sur l'administration simultanée de ces deux molécules et une adaptation est nécessaire dans le cas où l'une des deux serait exclue de la prise en charge médicamenteuse.

- **Interactions avec l'azathioprine**

La métabolisation de l'azathioprine passe par la xanthine-oxydase, enzyme hépatique inhibée par le fébuxostat et l'allopurinol dans le traitement de fond de la goutte. Ces deux molécules sont donc responsables d'augmentations importantes des métabolites de l'azathioprine pouvant conduire à une insuffisance médullaire sévère. Elles sont donc contre-indiquées, et justifient des adaptations de posologies en cas d'administration concomitante (jusqu'à -75 % d'azathioprine).

La ribavirine et le ganciclovir en association avec l'azathioprine peuvent conduire à une augmentation des effets indésirables hématologiques de cette dernière. Ces deux principes actifs sont donc déconseillés et nécessitent une surveillance particulière. Il en est de même pour tout médicament myélotoxique, et les posologies seront à adapter en fonction de la formule sanguine.

- **Interactions avec les corticoïdes**

Les médicaments à action symptomatique gastro-intestinale (anti-acide, anti-ulcéreux, charbon...) peuvent diminuer l'absorption des corticoïdes *per os* en cas de prise simultanée. Les corticoïdes sont métabolisés par les CYP450, et la prise concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques peut entraîner une modification de leurs concentrations. Des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires.

- **Interactions avec les immunoglobulines, le basiliximab et le bélatcept**

A ce jour, aucune interaction médicamenteuse ayant des répercussions significatives n'a été décrite.

#### **5.1.4.3.2. Interactions : précautions d'emploi et mises en garde**

Les interactions de niveaux précaution d'emploi et mise en garde sont très nombreuses. Parmi les plus importantes, une attention particulière doit être portée aux :

-risque accru de tumeurs malignes cutanées type lymphome par association des traitements immunosuppresseurs. Le type de molécule utilisé ne rentre que peu en compte, et ce risque est davantage lié aux doses et la durée des traitements. Afin de minimiser ce risque, il est recommandé de réduire l'exposition solaire via le port de vêtements couvrants et l'utilisation de protection à fort indice SPF.

-risque accru d'infections opportunistes potentiellement graves, voire mortelles (bactériennes, virales, parasitaires et protozoaires). La réactivation du virus BK par les immunosuppresseurs responsable de néphropathie, ainsi que du virus JC responsable de leucoencéphalopathie multifocale progressive en sont deux exemples bien connus. Ici encore, l'intensité de l'immunosuppression est directement liée à ce risque, et peut justifier des ajustements posologiques. Par ailleurs, l'administration de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée.

#### **5.1.5. Gestion des effets indésirables**

Les effets indésirables des immunosuppresseurs sont nombreux, et beaucoup sont liés directement au niveau d'immunosuppression du patient. Certains sont communs à plusieurs molécules, notamment le risque infectieux et cancérigène (surtout en cas d'association). L'ensemble des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés et leur prise en charge sont résumés dans le tableau 13 [29].

Molécule	Effet indésirable	Prise en charge
<b>Ciclosporine</b>		
	Insuffisance rénale dose-dépendante réversible	Dosage créatininémie Ajustement posologie
	Hypertension artérielle résistante	Contrôles réguliers de la PA Antagoniste calcique
	Hypertrophie gingivale	Hygiène buccale
	Troubles hépatiques (↑ bilirubine et enzymes, rarement ictère ou cytolyse)	Dosages réguliers des enzymes et bilirubine Ajustement posologique
	Hirsutisme Troubles neurologiques mineurs (tremblements, paresthésies, convulsions) dose-dépendants	Observé en début de traitement Anticonvulsivants si crise
	Troubles digestifs rares (nausées, vomissements)	
<b>Tacrolimus</b>		
	Troubles rénaux (insuffisance rénale) Troubles neurologiques (céphalées, tremblements, paresthésies, insomnies, rarement convulsions et anxiété) Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie)	Ajustement posologique du tacrolimus
	Troubles hépatiques (↑ bilirubine, ↑ enzymes, insuffisance hépatique)	Ajustement des posologies du tacrolimus, voire arrêt si IH
	Troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle, tachycardie, insuffisance cardiaque)	Ajustement des posologies du tacrolimus Antihypertenseur adapté
	Troubles métaboliques glucidiques (hyperglycémie, diabète iatrogène)	Mesures hygiéno-diététiques Insulinothérapie
	Troubles digestifs rares (nausées, vomissements)	
<b>Mycophénolate</b>		
	Troubles généraux : fièvre, douleurs diffuses, céphalée	
	Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, leucocytose, thrombopénie)	Surveillance rapprochée de la NFS Ajustement posologique
	Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, dyspepsie, candidose buccale, douleurs abdominales)	Ajustement posologique
	Troubles métaboliques (hypo/hyperkaliémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie)	Mesures hygiéno-diététiques Insulinothérapie Hypocholestérolémiant
	Rares troubles du système nerveux (tremblements, vertiges, insomnie)	

Molécule	Effet indésirable	Prise en charge
<b>Azathioprine</b>		
	Troubles hématologiques fréquents (leucopénie, thrombopénie, anémie, macrocytose, mégalo blastose, hypoplasie médullaire) dose-dépendants	Surveillance rapprochée NFS et hémogramme Ajustement posologique voire arrêt de l'azathioprine
	Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) rares	Prise avec les repas
	Troubles hépatiques (cholestase)	Arrêt du traitement si altération des fonctions hépatiques
	Exceptionnelle hypersensibilité (fièvre, vertiges, vomissements, myalgies, éruptions cutanées, pancréatite, hypotension)	Arrêt du traitement
<b>Évérolimus</b>		
	Troubles métaboliques (hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie)	Mesures hygiéno-diététiques Hypolipémiants
	Troubles rénaux (insuffisance rénale, protéinurie néphrotique)	Surveillance rapprochée Ajustement des posologies
	Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie)	Surveillance rapprochée de la NFS Adaptation posologique
	Troubles hépatiques (↑ bilirubine, ↑ taux de prothrombine, ↓ albuminémie)	Ajustement posologique
<b>Corticoïdes</b>		
	Troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypertension voire insuffisance cardiaque congestive par rétention hydrosodée)	Surveillance rapprochée kaliémie Sels potassiques Restriction hydrosodée
	Troubles du métabolisme phosphocalcique (ostéoporose)	↑ de l'apport calcique (+vit D)
	Troubles digestifs (ulcères gastroduodénaux, hémorragie et perforation ulcéreuse)	Fibroskopie si antécédents Traitement anti-ulcéreux
	Troubles métaboliques (intolérance au glucose, déséquilibre d'un diabète latent)	Ajustement posologiques des antidiabétiques
	Troubles endocriniens (↓ cortisol - Cushing iatrogène)	Contrôle rapproché et correction du trouble
	Troubles neurologiques (excitation, euphorie, troubles du sommeil)	Prise en début de journée
	Phénomène de rebond (si traitement de longue durée)	Pas d'arrêt brutal du traitement
<b>Anticorps antithymocytes</b>		
	Maladie sérique (fièvre, urticaire, arthrite)	Administration anti-H1, corticoïde
	Troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie)	Surveillance rapprochée NFS CPA si thrombopénie sévère
	Choc anaphylactique	Arrêt immédiat du traitement

Molécule	Effet indésirable	Prise en charge
Immunoglobulines antilymphocytes		
	Hypotension modérée transitoire, thrombopénie, fièvre, choc anaphylactique	
Basiliximab		
	Troubles digestifs, hypersensibilités sévères	

**Tableau 13: prévention des effets indésirables des immunosuppresseurs**

### 5.1.6. Stratégies thérapeutiques

Malgré les avancées scientifiques et techniques dans le domaine de la transplantation, aucun consensus n'existe actuellement en France pour la prise en charge médicamenteuse immunosuppressive du rejet de greffe cardiaque. Certaines recommandations ont été publiées par différentes organisations (HAS, ISHLT) concernant les greffes rénales [32], hépatiques [33] et pulmonaires [34], mais aucune en transplantation cardiaque. Cette prise en charge se fait donc de façon empirique, au cas par cas, selon les habitudes de prescription, la clinique, l'état immunitaire et la tolérance du patient.

Le risque de rejet est maximal au cours du premier mois post-transplantation. Il reste important dans les 6 mois suivants puis diminue progressivement.

Les objectifs des traitements préventifs sont multiples : ils ciblent d'une part la prévention du rejet de greffe par les immunosuppresseurs, et d'autre part celle des complications associées (notamment infectieuses et néoplasiques). Le traitement préventif du rejet se décompose en deux phases : une phase d'induction puis une phase d'entretien.

#### 5.1.6.1. Traitements préventifs du rejet

La prise en charge immunosuppressive de référence est composée d'une trithérapie associant un inhibiteur de la calcineurine, le mycophénolate mofétil et un corticoïde. Les autres immunosuppresseurs sont eux utilisés en seconde intention lorsque la clinique ou une intolérance l'exige [35].

En période péri-transplantation, la réactivité immunologique du receveur est maximale et doit rapidement être contrôlée. Un traitement d'induction est mis en place afin de limiter au mieux cette réactivité de l'hôte contre son greffon. Ce protocole passe par l'administration d'anticorps afin de retarder l'utilisation d'autres immunosuppresseurs plus toxiques ou qui empêchent la cicatrisation.

Actuellement, deux protocoles sont envisageables [29] :

-la quadruple thérapie : associant un inhibiteur de la calcineurine, un cytotoxique, un corticoïde et un anticorps.

-la thérapie séquentielle : associant le mycophénolate mofétil, un corticoïde, un anticorps puis une administration différée de l'inhibiteur de la calcineurine afin d'en limiter ses effets néphrotoxiques.

La mise en place d'un traitement d'induction est aujourd'hui discutée en raison du risque accru infectieux et cancérigène. En Europe, les praticiens sont plutôt favorables au passage par cette phase d'induction, alors qu'aux Etats-Unis cette étape n'est pas recommandée.

Cependant, dans le cadre d'une retransplantation ou chez des sujets jeunes (à haut risque immunologique), des études ont montré l'intérêt de l'utilisation des anticorps polyclonaux dans cette période péri-opératoire [36].

Environ un mois après la greffe, la phase d'induction laisse place à la phase d'entretien. Le plus souvent, cette phase débute par une trithérapie immunosuppressive associant un inhibiteur de la calcineurine, un cytotoxique et un corticoïde. Là encore, les autres molécules peuvent être utilisées en alternative selon le contexte clinique, l'efficacité et la tolérance du patient.

Plusieurs protocoles de conversion existent afin de pallier certains effets indésirables des traitements de première ligne. Après plusieurs mois post-greffe, lorsque le risque de rejet diminue, certains immunosuppresseurs peuvent être diminués voire supprimés. En particulier les corticoïdes peuvent être arrêtés après plusieurs mois s'il n'y a pas eu d'épisode de rejet afin de limiter le risque de rejet au long cours.

En résumé, il n'y a pas de prise en charge type lors de la phase d'entretien. Chaque patient bénéficie d'un traitement personnalisé et les cliniciens doivent adapter cette prise en charge afin de trouver un équilibre entre la tolérance, la survenue d'effets indésirables et le risque de rejet.

Malgré l'absence de recommandations, on observe actuellement en France une utilisation de plus en plus marquée du tacrolimus à la place de la ciclosporine. Les corticoïdes sont eux diminués voire arrêtés rapidement afin d'en limiter leurs effets néfastes au long cours, et les inhibiteurs de la calcineurine sont remplacés par des inhibiteurs de la mTOR.

#### **5.1.6.2. Traitements curatifs du rejet**

Comme décrit précédemment, le phénomène de rejet peut survenir à n'importe quel moment et ce malgré la mise en place d'une thérapie préventive et la bonne adhésion du patient. Des traitements curatifs ont donc été développés afin de stopper au plus tôt ce mécanisme immunitaire pouvant aboutir à une perte irréversible partielle ou totale du greffon.



Le pilier de ce traitement curatif repose actuellement sur l'utilisation de glucocorticoïdes par voie parentérale à fortes doses. Les posologies recommandées se situent entre 10 et 15 mg/kg/j de Solumédrol® pendant 3 jours de suite (soit 15 fois la posologie d'entretien). En cas de rejet précoce (dans le premier mois), de persistance sous corticoïdes ou d'aggravation, des anticorps anti-thymocytes peuvent être associés.

Certains rejets ne sont pas corrigés par ce traitement par la méthylprednisolone: on parle de rejets corticorésistants. Dans ce cas, un traitement de seconde ligne par le tacrolimus est initié de 0,1 à 0,3 mg/kg/j (soit 4 fois la posologie d'entretien). Enfin, dans le cas d'un rejet humoral médié par les lymphocytes B, des Ig polyvalentes sont disponibles pour contrer l'action des anticorps. La plasmaphérèse (épuration du sang des anticorps) et la photophérèse extracorporelle (destruction des lymphocytes par irradiation) sont aussi des alternatives possibles pour bloquer ce mécanisme humoral.

Un fois cette période de rejet terminée, le patient doit poursuivre le traitement d'entretien qui pourra éventuellement être ajusté afin d'éviter la survenue d'un nouvel épisode de rejet.

### 5.1.6.3. Cas de la femme enceinte

Lors d'une grossesse, les modifications physiologiques de la femme sont à l'origine de nombreuses variations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques nécessitant des adaptations posologiques: augmentation du débit de filtration glomérulaire et de la capacité d'épuration rénale des médicaments, modification du volume de distribution, modification de l'activité métabolique (dont celle des CYP), modification du statut immunitaire avec risque accru infectieux etc.

Si certains médicaments peuvent-être utilisés à un niveau de risque acceptable, comme les spécialités à base de ciclosporine (dont les posologies sont augmentées en cas de grossesse) [37], de tacrolimus, d'azathioprine ou encore de glucocorticoïdes, d'autres sont totalement contre-indiquées. C'est le cas des spécialités à base de mycophénolate (sodiques et mofétil) à l'origine d'un risque tératogène grave chez le fœtus avec un risque d'avortement spontané estimé à presque 50 % chez les femmes exposées. La prescription de mycophénolate doit être précédée d'un test de grossesse négatif et un accord de soin daté de moins d'un an est exigé à chaque délivrance [38]. La prise d'une contraception efficace conjointement au Cellcept® est obligatoire (jusqu'à 6 semaines après un éventuel arrêt du traitement), et ce même pour une femme sexuellement active avec un homme traité par Cellcept® [39].

## **5.2. Traitements adjuvants : prévention des complications liées à l'immunosuppression**

Comme vu précédemment, bien que la thérapie immunosuppressive soit obligatoire et assure la survie du greffon à long terme, ces protocoles médicamenteux peuvent être à l'origine de nombreuses complications iatrogènes. Les effets indésirables néoplasiques, infectieux, cardiaques, ostéoporotiques et gastroduodénaux sont fréquents et donnent lieu à une prise en charge médicamenteuse préventive supplémentaire [40].

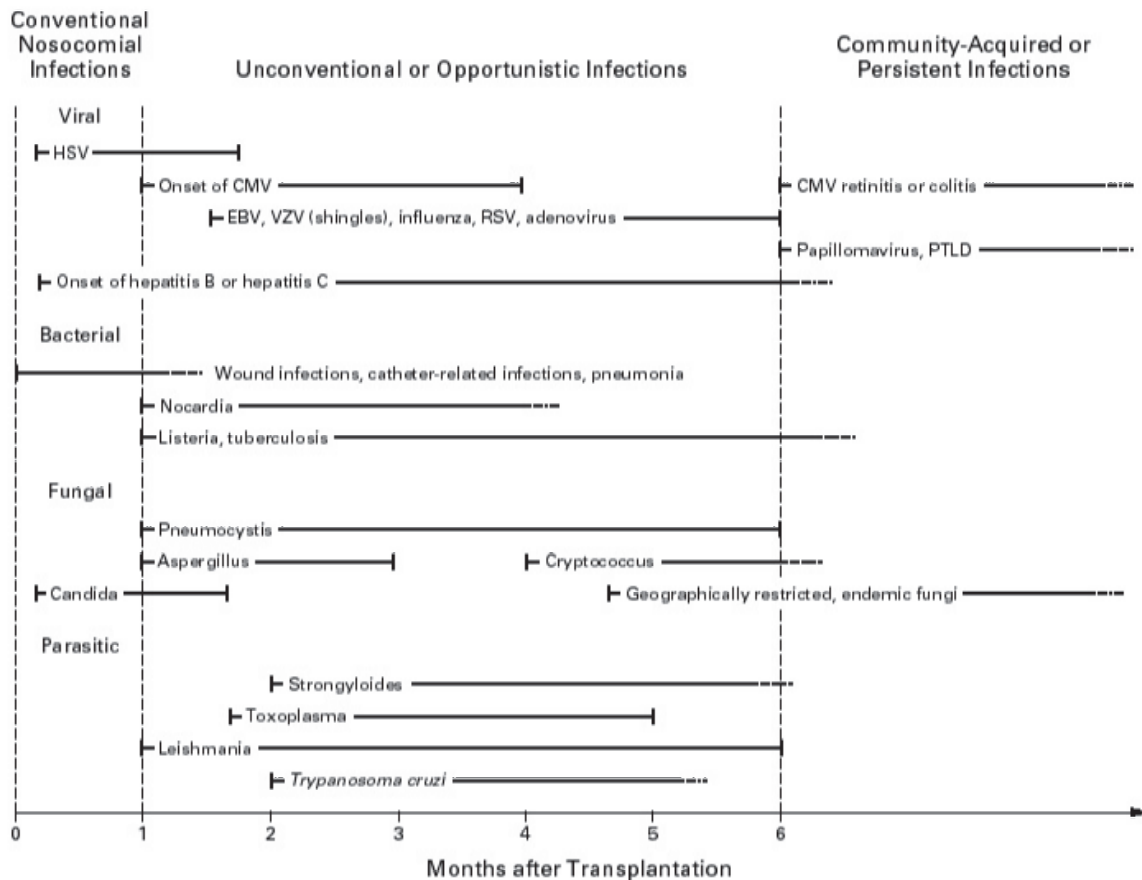
### **5.2.1. Prévention du risque infectieux**

Le risque infectieux lié à l'immunosuppression est le plus redouté. En effet, la diminution des défenses immunitaires du patient l'expose à de multiples agents pathogènes viraux, parasitaires, fongiques et bactériens. Ce risque est maximum dans les 6 mois post-greffe, puis diminue progressivement. Il est d'autant plus important que l'immunosuppression induite est intense, et est responsable d'une forte morbi-mortalité. Des traitements préventifs *per os* sont donc mis en place pour chacun de ces agents opportunistes.

Différents agents sont incriminés, et apparaissent selon une cinétique spécifique.

La figure 23 retrace l'ensemble des agents les plus fréquemment rencontrés par ordre d'apparition [41].

**Figure 23: cinétique d'apparition des infections post-transplantation**



Le risque infectieux bactérien est le plus précoce, causé par l'intervention chirurgicale qui reste lourde et invasive. Viennent ensuite les risques viraux (HSV, CMV, EBV, hépatites) et fongiques (Pneumocystis, Aspergillus). Dans les semaines et mois qui suivent, le patient transplanté est aussi exposé à un risque parasitaire (principalement *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* et *Strongyloïdes*).

Par ailleurs, certains virus et bactéries détectés peuvent être responsables de cancers à plus long terme. C'est notamment le cas du Epstein-Barr Virus à l'origine de lymphomes, du HSV8 responsable du syndrome de Kaposi, de *H. Pylori* pouvant induire un ulcère puis un cancer gastrique ou encore du Papillomavirus dans le cancer du col de l'utérus.

- **Prévention des risques infectieux viraux aux Herpesviridæ et Cytomégélovirus**

La prophylaxie antivirale doit débuter dans les premiers mois post-greffe. Les principaux agents concernés appartiennent à la famille des Herpesviridæ : CMV, EBV et HSV. Son instauration dépend du statut sérologique du donneur et du receveur, notamment pour le CMV (principal virus rencontré): le risque de réactivation du virus est bien plus élevé

lorsque les deux sujets sont positifs avant la greffe que s'ils sont négatifs.

La mise en place d'un traitement prophylactique est rapidement initiée, et deux principaux médicaments sont utilisés :

- le valaciclovir Zélitrex® (comprimé) : prodrogue de l'aciclovir (principe actif), obtenu après métabolisation hépatique. Son mécanisme d'action passe par l'inactivation de l'ADN polymérase des Herpesviridæ. Éliminé par voie rénale principalement, sa posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine, mais la dose usuelle est de 500mg/jour *per os* en une prise, pendant ou en dehors du repas.

Le traitement est généralement bien toléré, mais des troubles digestifs, rénaux, allergiques et des céphalées ont pu être observés.

- le valganciclovir Rovalcyte® (comprimé, poudre pour solution buvable) : prodrogue du ganciclovir (principe actif). Il agit en bloquant la synthèse de l'ADN viral des Herpesviridæ. Plus encore que le valaciclovir, sa posologie est adaptée à la fonction rénale, et la dose recommandée varie de 900 mg/semaine en 2 prises à 900 mg/jour *per os* pendant les repas. (tableau 14) [42].

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Posologie
≥ 60	900 mg/j
[40; 59]	450 mg/j
[25; 39]	450 mg tous les 2 jours
[10; 24]	900 mg/semaine en 2 prises
≤ 10	Non recommandé

**Tableau 14: adaptations posologiques du valganciclovir selon la fonction rénale**

Les effets indésirables sont proches de ceux rencontrés avec le valaciclovir, mais un suivi hématologique supplémentaire doit être mis en place pour le valganciclovir suite à la survenue éventuelle d'événements hématologiques dose-dépendants de types thrombopénies, anémies ou de neutropénies.

Dans tous les cas, le phénomène de séroconversion doit être vérifié régulièrement lors de la première année post-greffe (notamment après l'arrêt du traitement prophylactique), puis une fois par an.

- **Prévention des risques infectieux parasitaires à *Pneumocystis* et *Toxoplasma gondii***

La prophylaxie parasitaire est initiée à J1 postopératoire. Le risque d'infection à *Pneumocystis* chez un sujet transplanté en absence de ce traitement préventif est estimé à environ 10 % [43].

Le traitement repose sur l'utilisation d'une association de sulfaméthoxazole-triméthoprime Bactrim® (comprimé). C'est un inhibiteur d'acide folique à large spectre bactérien et parasitaire, notamment actif sur *Toxoplasma* et *Pneumocystis*. La posologie recommandée est de 400/80 mg par jour (ou tous les deux jours selon le risque) en une prise, pendant un repas.

En plus des troubles digestifs fréquemment rencontrés, des réactions allergiques ainsi que des atteintes hématologiques (thrombopénie, anémie et neutropénie) peuvent être observées et sont régulièrement réévaluées. Une surveillance supplémentaire est nécessaire en cas d'association avec d'autres médicaments hyperkaliémisants ou de sulfamides hypoglycémisants (survenue d'hypoglycémies accrue).

- **Prévention des risques infectieux fongiques à *Candida albicans***

Le risque infectieux fongique à *Candida* est pris en charge dès la transplantation effectuée. Le traitement préventif de cet agent opportuniste se fait par administration d'amphotéricine B Fungizone® à 10 % (suspension buvable). Ce produit agit par contact direct (fongistatique ou fongicide si la concentration est élevée) sur de nombreux champignons par destruction des membranes cellulaires. La dose recommandée est de 5 mL (soit une cuillère à café) 3 à 4 fois par jour en bain de bouche pour prévenir les candidoses buccales, puis avalée pour prévenir les candidoses intestinales, cutanées et génitales. L'administration doit se faire de préférence en dehors d'une prise alimentaire, de 15 jours à un mois post-greffe. Ce médicament à action majoritairement locale ne présente que peu d'effets indésirables (rares nausées).

### **5.2.2. Prévention du risque néoplasique**

L'amélioration des thérapies immunosuppressives et la diminution de l'incidence des rejets aigus ont permis d'augmenter considérablement la survie des patients greffés. Mais ces résultats sont aujourd'hui pondérés par l'apparition d'événements indésirables observés au long cours, à l'instar des cancers qui deviennent une cause majeure de décès dans cette population. D'après l'étude de *Taylor and coll* sur une cohorte de 1856 patients greffés cardiaques, 32 % d'entre eux ont développé un cancer dans les 10 ans suivant la greffe [44]. Les cancers cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs sont plus fréquemment rencontrés (61 % et 6 % des cas respectivement). Face à ces résultats, la gestion de ces événements indésirables doit être un enjeu majeur en transplantation afin de réduire l'incidence et l'impact chez les patients greffés.

L'effet pro-carcinogène des immunosuppresseurs est établi depuis longtemps. Il est d'autant plus observé en transplantation cardiaque du fait d'un niveau d'immunosuppression induit plus élevé que dans les autres types de transplantation.

Certaines molécules telles que les inhibiteurs de la calcineurine sont particulièrement mutagènes, alors que d'autres comme les inhibiteurs de la m-TOR ont plutôt un effet antiprolifératif. Cependant, plusieurs facteurs sont aujourd'hui incriminés dans le développement du processus néoplasique. Tout d'abord, l'existence de pathologies pré-existantes ou de conduites à risques ayant menées à la transplantation peut favoriser le développement tumoral. Par exemple, un tabagisme associé à une BPCO et/ou à une cardiomyopathie ischémique ayant nécessité une greffe cardiaque est un facteur majeur de cancérogenèse post-greffe. D'autre part, un certain nombre d'infections, notamment virales et bactériennes, engendrées par une baisse de l'immunité induite par les anti-rejets sont associées à certains type de cancer. On peut citer :

- le virus HHV8 associé au syndrome de Kaposi
- le papillomavirus associé au cancer du col utérin
- le virus des hépatites B et C associé à l'hépatocarcinome
- H. pylori associé au cancer gastrique

Par ailleurs, un patient ayant des antécédents de cancer est également plus à risque de récurrence.

Le cancer cutané reste de loin le plus observé dans ce contexte de greffe. C'est un facteur de morbidité importante qui augmente avec la durée de l'immunosuppression. D'après une étude anglaise, plus de 50 % des patients occidentaux et jusqu'à 80 % des patients australiens ont développé un cancer cutané [45] à 20 ans post-greffe. Dans 95 % des cas, il s'agit d'un carcinome, dont l'incidence est multipliée par 65 à 250 par rapport à la population générale (selon l'âge, le type de peau, la localisation etc). Dans cette population, les cancers cutanés sont plus agressifs, et le risque de récurrences et de carcinomes multiples est plus important.

Ici encore, la prévention de cet effet iatrogène passe par un suivi rapproché du niveau d'immunosuppression des patients greffés, ainsi que par un dépistage régulier et une bonne hygiène de vie. Le changement de classe pharmacologique et la réduction des doses d'immunosuppresseurs sont souvent nécessaires, notamment en cas d'association à une chimiothérapie. Les cancers dermatologiques sont principalement localisés sur les zones découvertes. Il est recommandé de limiter l'exposition au soleil (notamment entre 12h et 16h), de porter des vêtements couvrants, d'appliquer un écran total régulièrement (toutes les 2h et après baignade) et de consulter un dermatologue au moins une fois par an.

### **5.3. Traitements associés**

En plus des traitements immunosuppresseurs et des traitements adjuvants associés, les patients transplantés bénéficient également d'une prise en charge préventive plus vaste, permettant de palier aux divers effets indésirables induits par la greffe, de protéger les autres tissus sensibles, et d'assurer la survie du greffon à long terme. Cette prise en charge passe principalement par la prévention des risques cardiovasculaires, gastroduodénaux et ostéoporotiques.

#### **5.3.1. Prévention du risque cardiovasculaire**

Les facteurs de risques cardiovasculaires après greffe cardiaque sont multiples. Ce risque est principalement causé par l'utilisation d'immunosuppresseurs au long cours, et sont responsables d'une importante morbi-mortalité : 16,8 % des décès à 10 ans post-greffe sont imputables à une défaillance cardiaque, et 14,7 % à une maladie vasculaire [44]. La prise en charge de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et d'un éventuel diabète iatrogène passe par des méthodes classiques médicamenteuses et hygiéno-diététiques.

##### **5.3.1.1. Prise en charge de l'hypertension artérielle**

L'apparition d'une HTA post greffe cardiaque est multifactorielle. La chirurgie thoracique est le premier élément déclencheur du fait de la rupture des communications nerveuses parasympathiques lors du prélèvement. Viennent s'ajouter ensuite les effets indésirables hypertenseurs des différents immunosuppresseurs, entre autre ceux de la ciclosporine par augmentation des résistances périphériques et perturbation des équilibres hydriques, et des corticoïdes par rétention hydro-sodée. La prévalence de l'HTA dans cette population est très importante : à terme, environ 75 % des patients sont concernés. Ce risque est d'autant plus important chez les sujets de sexe masculin, ayant des antécédents de cardiomyopathie, de tabagisme ou de dyslipidémie. Des mesures préventives sont donc mises en place pour l'ensemble des patients, dans un premier temps via des règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac et de la consommation d'alcool, alimentation saine et équilibrée, réduction de la consommation de sel, surveillance du poids, activité physique adaptée régulière, réduction du stress au maximum et suivi régulier de la tension. Dans un second temps, des traitements spécifiques antihypertenseurs sont prescrits en cas d'HTA, et une diminution des doses immunosuppressives peut également être envisagée.

Les différents médicaments utilisés sont les mêmes que ceux prescrits chez les non-greffés.

On retrouve :

- antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- inhibiteurs calciques (principalement l'amlodipine)

Les cibles pour préserver le greffon restent identiques à celles de la population générale : 140/90 mmHg.

Prévention de l'hypertension artérielle pulmonaire : ce phénomène est le résultat d'un rétrécissement du diamètre et d'une augmentation de la rigidité des artères perfusant les poumons, rendant la vascularisation plus difficile. Ces modifications engendrent une augmentation de la pression sanguine en amont des poumons jusque sur le coeur droit, provoquant arythmie, essoufflement, hypertrophie ventriculaire droite voire une insuffisance cardiaque. Au long terme, l'HTAP comme l'HTA est responsable d'une importante morbi-mortalité, et nécessite donc une prise en charge préventive précoce pour préserver le greffon. Bien que les médicaments contre l'HTA possèdent aussi une action sur l'HTAP, ceux-ci ne sont pas prescrits systématiquement après greffe mais uniquement lorsque l'HTA est déclarée. Des traitements sont donc instaurés en sus afin de pallier ce risque d'hypertension pulmonaire. Le traitement de référence de l'HTAP est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (tadalafil, sildénafil). Prescrites hors AMM, ces molécules permettraient de faciliter le travail cardiaque par vasodilatation périphérique pulmonaire.

### **5.3.1.2. Prise en charge des dyslipidémies**

Comme pour l'hypertension, les patients transplantés cardiaques sont plus à risque de présenter une dyslipidémie. A long terme, on estime à 80 % la proportion de patients présentant un désordre lipidique à l'origine de maladie vasculaire, notamment par la création de plaque d'athérome [46]. Les traitements anti-rejet les plus incriminés dans ce phénomène sont les inhibiteurs de la m-TOR, de la calcineurine ainsi que les corticoïdes. L'augmentation du cholestérol total, du LDL-c, des triglycérides ou une baisse du HDL-c peuvent être responsable de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Sa prise en charge passe en premier lieu par le respect des règles hygiéno-diététiques, mais aussi par l'utilisation de molécules hypolipémiantes de la classe des statines . Ces dernières ont prouvé leur action protectrice du greffon et sont prescrites de façon systématique, mais seule la pravastatine possède une AMM en post-transplantation. La pravastatine Elisor®, Vasten® (comprimés) agit par inhibition de l'HMG-CoA réductase (enzyme clé de la synthèse du cholestérol) et par diminution de la synthèse du LDL-c. C'est la seule molécule de cette classe à ne pas être métabolisée par le CYP3A4. La posologie est moindre que dans la population générale du



fait de son interaction avec les immunosuppresseurs, notamment la ciclosporine. Elle doit être initiée à 20 mg/j, en une prise le soir. Elle pourra éventuellement être augmentée jusqu'à 40 mg/j sous surveillance clinique rapprochée. Cette molécule est généralement bien tolérée, mais bien qu'elle ne présente que peu d'effets indésirables, ces derniers peuvent être graves. Des effets gastro-intestinaux peuvent être observés (constipation, nausées, diarrhées, crampes). Une surveillance étroite des fonctions rénales et hépatiques doit être mise en place, et toute plainte de myalgies doit donner lieu à une réévaluation du traitement (risque de rhabdomyolyse).

Bien que d'autres statines peuvent être prescrites hors AMM, l'association entre la rosuvastatine Crestor® et la ciclosporine est une contre-indication absolue.

### 5.3.1.3. Prise en charge du diabète *de novo*

Les fonctions du rein sont nombreuses. C'est un organe clé de la régulation des échanges hydro-électrolytiques et acido-basiques. Il permet également de filtrer et d'épurer le sang des toxiques (endogènes ou exogènes comme les médicaments), de réguler la pression artérielle, de synthétiser des hormones (EPO) et de sécréter de la vitamine D. Les complications du diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2 au long terme sont multiples. On distingue les complications micro-vasculaires qui touchent les capillaires sanguins et macro-vasculaires qui concernent les plus gros vaisseaux. Au niveau micro-vasculaire, les complications sont les suivantes :

- rétinopathie diabétique: la rétine est vascularisée par de multiples petits capillaires qui peuvent facilement s'obstruer. La rétine, très fine, devient hypoxique et peut à terme se détériorer jusqu'à engendrer une cécité partielle ou totale.

- néphropathie : le rein est composé d'une pelote de fils capillaires permettant de favoriser les échanges et d'épurer le sang. Les conséquences d'une atteinte vasculaire au niveau des glomérules sont variables et peuvent être responsables d'hypertension artérielle, de protéinurie (notamment albuminurie), de dyslipidémie et à terme d'insuffisance rénale chronique.

- neuropathie : comme pour la rétine, les nerfs peuvent être en souffrance hypoxique et perdre leurs capacités fonctionnelles motrices et sensibles qui se traduiront par des douleurs neuropathiques (bilatérales, symétriques et distales), des décharges électriques, des fourmillements et une perte de sensibilité. Cette dernière est très problématique car un diabétique peut se blesser et s'infecter sans s'en rendre compte, notamment au niveau des pieds : c'est le pied diabétique. De plus, les plaies ont beaucoup plus de mal à cicatriser et donnent lieu régulièrement à des surinfections conduisant à des amputations.

Par ailleurs, le diabète est responsable de complications non spécifiques macro-vasculaires par atteinte des gros vaisseaux, souvent associées à d'autres facteurs comme

l'hypercholestérolémie, le tabac, l'HTA, l'obésité... On retient surtout les cardiopathies (coronaropathie importante), les accidents vasculaires cérébraux, les artérites des membres inférieurs et les infections.

A long terme, le diabète *de novo* altère évidemment la survie du greffon. Aux facteurs de risques habituels s'ajoutent les effets hyperglycémiantes des traitements anti-rejets, avec en tout premier lieu celui des corticoïdes. Les inhibiteurs de la calcineurine (principalement le tacrolimus) et de la m-TOR sont aussi incriminés par destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans, modification du métabolisme glucidique avec diminution de sécrétion d'insuline et augmentation des résistances à l'insuline [47].

Des mesures préventives sont nécessaires, en commençant par une amélioration de l'hygiène de vie avec une adaptation de l'alimentation, une prise de charge de l'obésité et du tabagisme et si nécessaire une adaptation des traitements immunosuppresseurs. En dernier recours, si un diabète est déclaré, des traitements spécifiques par insulinothérapie et antidiabétiques oraux sont initiés.

### 5.3.2. Prévention de l'ostéoporose

L'ostéoporose se traduit par une involution de la trame protéique et de la minéralisation osseuse. A long terme, on observe une diminution de la masse osseuse (estimée par mesure de la Densité Minérale Osseuse ou DMO) et une fragilisation de l'os, favorisant le risque de fractures spontanées ou à traumatismes minimes. Physiologiquement, elle concerne surtout les femmes de plus de 70 ans, suite aux modifications hormonales de la ménopause.

C'est aussi une complication majeure précoce en transplantation, notamment à cause des doses massives de corticoïdes administrées au cours de la première année ou lors des épisodes de rejet. Ces derniers agissent sur les deux versants de la formation osseuse : ils inhibent la prolifération des ostéoblastes et activent celle des ostéoclastes. Ils diminuent également la synthèse du collagène ainsi que son absorption digestive, augmentent son excrétion rénale, et diminuent la synthèse des hormones de croissance par hypogonadisme. On parle d'ostéoporose secondaire induite par corticothérapie au long cours, définie par une dose équivalente en prednisone ou prednisolone supérieure à 7,5mg/j pendant plus de 3 mois. Le risque est le plus élevé au niveau de l'os trabéculaire et du fémur. La perte sera maximum jusqu'au 6 mois de traitement puis ralentie, mais cette perte n'est pas définitive : la DMO peut réaugmenter après arrêt des glucocorticoïdes [48].

Dans une moindre mesure, les inhibiteurs de la calcineurine sont aussi incriminés dans ce phénomène en activant les ostéoblastes et en accélérant le renouvellement osseux. La prévention de cette complication passe d'abord par des mesures non médicamenteuses : l'exercice physique, une alimentation équilibrée voire enrichie en calcium avec des produits laitiers et des crucifères par exemple, une exposition solaire suffisante (apport exogène de

vitamine D3), et une consommation convenable en protéines permettent de ralentir ce phénomène. En plus, des mesures médicamenteuses par supplémentation vitaminocalcique peuvent être instaurées avec une association de calcium et de vitamine D. Celle-ci est indispensable à l'absorption de calcium et au processus de minéralisation. De nombreuses spécialités existent et sous différentes formes *per os* pour favoriser l'observance. La posologie dépend de l'apport alimentaire et de la DMO. L'apport global recommandé est de 1200 mg/j en une prise le soir ou en deux prises quotidiennes, pendant ou en dehors des repas. L'observance de ces médicaments est généralement mauvaise du fait d'une mauvaise tolérance digestive (constipation, flatulences, nausées, douleurs épigastriques) et du risque cardiovasculaire. De plus un certain nombre d'interactions sont à craindre, notamment avec les antibiotiques (tétracyclines, fluoroquinolones), les bisphosphonates, la digoxine et les diurétiques thiazidiques.

Dans un second temps, en cas d'ostéoporose déclarée (avant ou après fracture), plusieurs traitements spécifiques du remodelage osseux sont initiés : bisphosphonate, Ac monoclonaux anti-RANKL, modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques ou analogues de la PTH.

### 5.3.3. Prévention du risque d'ulcère gastroduodéal

L'ulcère gastroduodéal correspond à une perforation de la muqueuse gastrique et/ou duodénale. C'est une complication évolutive, débutant le plus souvent par une gastrite (inflammation avec brûlures) et qui peut évoluer en cancer en l'absence de prise en charge. L'ulcère se traduit par une douleur épigastrique postérieure en crampe, parfois en coup de poignard en cas de perforation. Des nausées, vomissements et un amaigrissement au long cours sont à craindre. La douleur est rythmée par les repas : une prise alimentaire permet de calmer les symptômes.

L'ulcère est une complication fréquente en transplantation, du fait du stress métabolique subi par les patients, des infections opportunistes (CMV, HSV) et de la toxicité des immunosuppresseurs comme le mycophénolate et le tacrolimus. Une prise en charge systématique par inhibiteurs de la pompe à proton permet de limiter ce phénomène.

Les IPP se comportent comme des prodrogues activées en milieu acide. Ils n'ont pas une action locale, mais sont métabolisés au niveau hépatique par les CYP P450. Ils inhibent les transporteurs des ions H<sup>+</sup> par liaison covalente et bloquent leurs sécrétions dans la lumière gastrique. Les IPP se présentent sous différentes formes *per os* gastro-résistantes ou IV, et de nombreuses spécialités existent : ésomeprazole Inexium®, oméprazole Mopral®, rabéprazole Pariet®, Lansoprazole Lanzor® et pantoprazole Inipomp®, entre 10 et 40mg. Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les différentes spécialités.

Ils doivent être administrés en une prise le matin ou le soir, de préférence avant le repas.

## **5.4. Précautions particulières chez le transplanté cardiaque**

### **5.4.1. Vaccination**

Le statut vaccinal des patients en transplantation doit être rapidement établi. L'état d'immunosuppression induit par les traitements post-greffe contre-indique l'ensemble des vaccins vivants atténués par risque de réactivation. Pour autant, ils constituent un facteur protecteur au long cours du greffon très important, et la vaccination pour ces différentes souches doit être reprise avant la greffe si possible (minimum 4 semaines avant l'intervention). Les vaccins concernés sont le BCG (tuberculose), le ROR (Rougeole-Oreillon-Rubéole), la fièvre jaune ainsi que la varicelle/zona.

Pour les autres vaccins, les recommandations suivent celles du calendrier vaccinal de l'adulte sain. La vaccination contre la grippe doit être réalisée chaque année.

Enfin, il est indispensable de penser à l'entourage des personnes immunodéprimées. Elles constituent une source potentielle de transmission d'agents infectieux. Il est donc fortement recommandé de vacciner l'entourage immédiat du transplanté, défini comme toute personne vivant sous le même toit que lui ou susceptible d'en assurer la garde. De même, il est nécessaire de s'assurer du statut vaccinal des professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge. Au minimum, ces recommandations s'appliquent aux vaccinations contre le ROR (2 doses pour les personnes nées après 1980), la grippe saisonnière et la varicelle en cas d'absence d'antécédent et de sérologie négative.

L'ensemble des recommandations vaccinales chez le transplanté cardiaque figure dans le tableau 15 [49].

Vaccins	Recommandations en pré-greffe	Recommandations en post-greffe
<b>Vaccins vivants</b>		
Varicelle	Si séronégatif, vacciner avec un délai minimal de quatre semaines avant la greffe. Deux injections espacées de quatre à huit semaines.	Contre-indiqué
Zona	Si âge entre 65 et 74 ans, vacciner avec une injection unique.	Contre-indiqué
ROR	Pour les patients non immuns, vacciner dans un délai de quatre semaines avant la greffe. Deux injections espacées de quatre semaines.	Contre-indiqué
Fièvre jaune	Si le patient est amené à résider ou à voyager en zone d'endémie après la greffe et si séronégatif. Une injection avec un délai minimal de quatre semaines avant la greffe.	Contre-indiqué
<b>Vaccins inactivés</b>		
dTPca*	Même recommandation qu'en population générale.	Rappel dTP tous les dix ans
Pneumocoque	Une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent espacée d'au moins deux mois.	Une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent espacée d'au moins deux mois.
Hépatite B	Chez une personne transplantée non immunisée (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc négatifs) : trois injections double-dose (40 µg) espacées d'un mois et une 4e injection double-dose quatre mois après la 3e injection (schéma M0, M1, M2, M6). Contrôle des taux d'anticorps anti-HBs après la vaccination.	Si sérologie VHB négative, vaccination possible à partir du 6e mois après la greffe : trois injections double-dose (40 µg) espacées d'un mois et une 4e injection double-dose quatre mois après la 3e injection (schéma M0, M1, M2, M6).
Hépatite A	Si IgG anti-VHA négatives et hépatopathie chronique : une dose avec rappel à six mois.	Si IgG anti-VHA négatives et hépatopathie chronique : une dose suivie d'un rappel à six mois.
Méningocoque C conjugué	Une dose de vaccin jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.	Une dose de vaccin jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.
	Chez la jeune fille dès l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans : schéma à trois doses.	Chez la jeune fille dès l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans : schéma à trois doses.

**Tableau 15: recommandations vaccinales en transplantation cardiaque [49]**

### 5.4.2. Mesures hygiéno-diététiques

La transplantation est une intervention très lourde. Elle engendre des changements majeurs dans la vie du transplanté dont la récupération dépend directement de son hygiène de vie. Des règles simples ont été établies concernant l'alimentation, l'hygiène, l'environnement, le sport, la sexualité, la grossesse, les animaux de compagnie, et les voyages [50].

- **Concernant l'alimentation**

Des règles assez strictes sont appliquées après transplantation afin de limiter les troubles métaboliques induits par les différents traitements, de conserver la fonction rénale, et de limiter le risque d'infections opportunistes. Un régime adapté à chaque situation est proposé lors d'entretiens nutritionnels : réduction de la consommation de sel, de fibres, de graisse, de sucre... Ces restrictions sont plus importantes dans les premiers mois post-greffe.

De nombreuses précautions doivent être prises afin de réduire les risques d'interactions aliment-médicament, de contamination alimentaire lors du transport, de la conservation des aliments et leur préparation, ainsi que sur le choix des aliments. L'ensemble de ces recommandations est repris lors des entretiens nutritionnels à l'hôpital.

- **Concernant l'hygiène**

Afin de limiter le risque de transmission infectieuse, le patient immunodéprimé doit se laver les mains régulièrement, utiliser des gels de lavage hydro-alcooliques et porter un masque en présence de personnes contagieuses lorsque la rencontre ne peut être évitée. L'hygiène bucco-dentaire est primordiale avec contrôle annuel chez le dentiste. Les ongles doivent être entretenus. Les plaies doivent être désinfectées et surveillées.

- **Concernant l'environnement**

Les travaux manuels (y compris le jardinage) doivent être évités lors des premiers mois post-greffe (blessures, inhalation de poussières). Les lieux publics (supermarchés, piscines municipales) et les transports en commun doivent être évités. Le patient doit également s'abstenir de tout contact avec des personnes de son entourage à risque infectieux (angine, grippe, gastro-entérite etc).

- **Concernant le sport**

La reprise d'une activité physique adaptée est fortement conseillée. La marche et le vélo sont particulièrement recommandés dans les premiers mois, puis les efforts pourront s'intensifier. Toutefois, le sport en compétition doit être encadré par l'équipe médicale, et les sports de contacts violents (boxe, rugby) sont proscrits.

L'activité physique s'avère être un véritable levier pour la récupération physique, psychologique et le rétablissement de la confiance en soi.

- **Concernant la sexualité**

Il faut différencier les problèmes pré-existants de ceux qui peuvent apparaître après greffe. Tout comme il est important de différencier les problèmes sexuels organiques des problèmes sexuels d'origine psychologique. Quoiqu'il en soit, il convient de ne pas minimiser une éventuelle difficulté ni d'hésiter à en parler aux professionnels de santé afin d'être orienté vers un spécialiste.

- **Concernant la grossesse**

Après une transplantation cardiaque, la grossesse est possible. Elle nécessite cependant une surveillance accrue par une équipe pluridisciplinaire compétente dans les domaines de la transplantation et de l'obstétrique. Il est recommandé d'attendre une année après greffe avant d'envisager la conception, et à distance d'un épisode de rejet. Si certains immunosuppresseurs sont indiqués au cours d'une grossesse (corticoïdes, azathioprine), d'autres sont contre-indiqués du fait de leur haut potentiel tératogène, et des adaptations peuvent être nécessaires du fait des changements de biodisponibilité engendrés par la grossesse. Par ailleurs, le risque de pré-éclampsie et d'éclampsie est majoré chez une femme transplantée. Une surveillance rigoureuse est donc essentielle pour la mère comme pour le fœtus.

Enfin, en cas de naissance, l'allaitement est proscrit du fait du passage des traitements dans le lait maternel.

- **Concernant les animaux de compagnie**

Dans les six premiers mois post-greffe, les défenses immunitaires du transplanté sont au plus bas et des précautions temporaires sont nécessaires concernant les animaux. Il est indispensable de connaître son statut sérologique vis-à-vis de certaines maladies comme la toxoplasmose véhiculée par le chat. Le patient doit se laver les mains soigneusement après un contact (surtout pour les animaux extérieurs), et ne pas nettoyer les litières ou les niches sans masque et gant. Le léchage au niveau du visage est strictement interdit.

- **Concernant les voyages**

Les voyages ne sont pas contre indiqués après la greffe. Au contraire, ils peuvent aider le patient à reprendre une vie normale. Mais ils doivent être préparés, surtout si le patient se rend à l'étranger pour une longue période. Cette préparation consiste en premier lieu par une adaptation du plan de prise en fonction du décalage horaire. Un passage au centre de vaccination internationale doit être effectué afin de se conformer aux recommandations sanitaires de la zone visitée [51]. Certaines régions endémiques pourront être interdites (en fonction des saisons) du fait de l'impossibilité d'administrer des vaccins vivants préventifs (tel le vaccin contre la fièvre jaune).

La patient devra également penser à faire des stocks suffisants de médicaments et de protections solaires afin de ne pas être à court pendant son séjour.

Une fois ces précautions prises, un rappel des recommandations concernant l'eau, les aliments, l'hygiène ainsi que la souscription d'une assurance rapatriement est nécessaire.



**LIVRE 2:**  
**Évaluation des connaissances et**  
**compétences thérapeutiques**  
**des patients transplantés**  
**cardiaques**

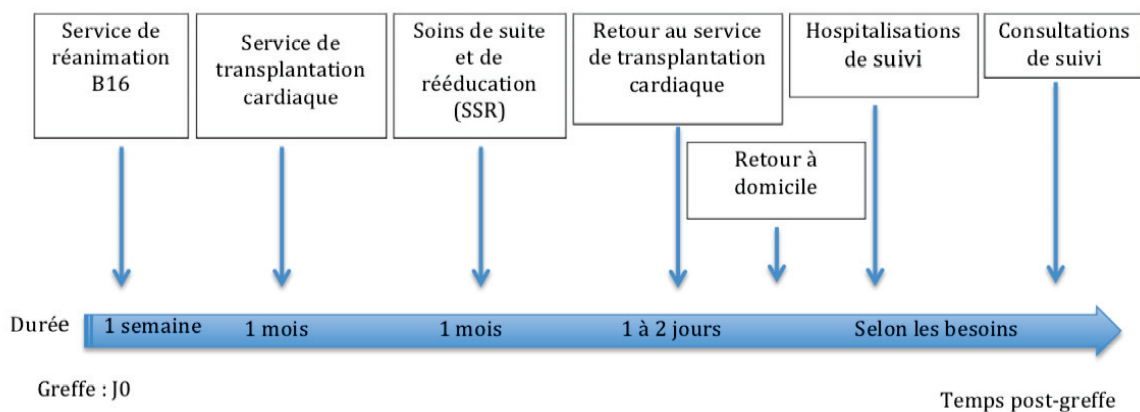
## 1. Parcours de soins du patient greffé cardiaque aux Hospices Civils de Lyon

Aux Hospices Civils de Lyon, les patients inscrits sur liste d'attente sont pris en charge au sein du pôle de transplantation de l'hôpital cardiologique Louis Pradel situé sur le site du Groupement Hospitalier Est à Bron.

Après la transplantation, un suivi très rapproché est mis en place au sein du service de réanimation afin de surveiller les risques inhérents à l'intervention et au rejet aigu. Lorsque l'état du patient est stabilisé, le patient regagne le service de transplantation cardiaque pour la suite de sa prise en charge. Lors de ce séjour, des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels sont réalisés. Après plusieurs semaines, en fonction de la vitesse de récupération et de l'état de santé du patient, celui-ci peut rejoindre le centre de réadaptation situé à Hyères, pour une durée d'environ un mois afin de le préparer au mieux à son retour au domicile. Avant son retour chez lui, le patient doit refaire un bilan global permettant d'évaluer l'état du greffon lors d'une hospitalisation courte (une à deux journées). La figure 24 présente le parcours de soin du patient, de la greffe jusqu'à son domicile.

**Figure 24: parcours de soins post-greffe classique des patients greffés cardiaques**

[53]



Une fois rentré chez lui, le patient doit se rendre régulièrement au centre de transplantation pour les consultations de suivi (tous les mois) et des hospitalisations courtes sont également programmées tous les 3 mois la première année, tous les ans pendant 5 ans puis tous les 5 ans.

Au pôle de transplantation cardiaque, le patient est encadré par une équipe pluri-professionnelle et pluridisciplinaire composée de médecins, de pharmacien(ne)s, d'infirmier(e)s, de kinésithérapeutes, de diététicien(ne)s, de psychologues... qui pourront intervenir si nécessaire lors de chaque consultation de suivi.

## **2. Prise en charge globale et pluridisciplinaire des patients transplantés au GHE**

### **2.1 Suivi diététique**

Une prise en charge nutritionnelle est rapidement initiée après la greffe pour que le patient prenne les bonnes habitudes dès son retour au domicile afin de limiter les risques infectieux et les risques d'interactions. Cette prise en charge consiste en la réalisation d'entretiens nutritionnels lors de son hospitalisation. Lors de ces entretiens sont abordés :

- des conseils pratiques sur les règles d'hygiène de la cuisine et de la table. Il est rappelé au patient de bien se laver les mains et les ustensiles (éviter le bois) lors de la manipulation des aliments, de privilégier les essuie-mains à usage unique, de tenir propre les lieux de stockage et plans de travail. Le réfrigérateur doit être désinfecté bimensuellement, les emballages cartons et plastiques doivent être retirés, les températures contrôlées et les zones de froid respectées.

Les produits à la coupe et les crudités sont à éviter, tout comme les fast food, les kebab, les sandwichs et autre produit trouvé dans les camions ambulants. Au restaurant comme à la maison, une attention particulière doit être portée sur la cuisson des viandes. Enfin, la présence de l'estampille des services vétérinaires pour les produits issus de la ferme et du marché doit être contrôlée.

- la confection des plats. Les légumes, fruits et herbes aromatiques doivent être lavés plusieurs fois avec de l'eau mélangée à du vinaigre blanc. Les aliments surgelés doivent être décongelés tout de suite avant cuisson (sur le feu ou au micro-ondes) mais jamais à température ambiante. Après décongélation, rien ne doit être recongelé. Enfin, une préparation réchauffée doit être consommée rapidement.

- les règles de transport, de conservation et de conditionnement des aliments. Il est rappelé de vérifier les DLC (Date Limite de Consommation), de bien respecter la chaîne du froid en terminant les courses par les produits surgelés (placés dans un glacière ou sac isotherme), de préférer les petits conditionnements ou portions individuelles, de refroidir les préparations rapidement (directement au frigo) dans des boîtes hermétiques.

- les interactions pharmacocinétiques aliment-médicament. Une liste des aliments à éviter est remise au patient, car ils peuvent modifier la pharmacocinétique des immunosuppresseurs. Sont notamment concernés le pamplemousse, les orange amères, le millepertuis et autres ( annexe 1). Ces interactions concernent également certains médicaments à base de plantes trouvés à l'officine.

Aucune de ces spécialités ne doit être administrée sans l'avis du pharmacien.

-les interactions pharmacodynamiques aliments-médicaments. Certains aliments peuvent également modifier la pharmacodynamie de certains traitements, et sont à éviter. Par exemple, les patients transplantés cardiaques doivent s'abstenir de consommer des produits à base de réglisse ou de ginseng du fait de leur action hypertensive (annexe 1).

La liste des produits autorisés/ interdits. Sous forme de tableau, une liste non exhaustive est fournie au patient reprenant un bon nombre d'aliments, regroupés en différentes catégories : laitages, viandes/poissons/oeufs, légumes/fruits, féculents/céréales, produits sucrés et matières grasses. Cette liste évolue au fil des années, les restrictions étant plus importantes dans la première année post -greffe.

Une fiche récapitulative reprenant l'ensemble des ces éléments est remise au patient en fin de séance (annexe 1), et une équipe de nutritionnistes reste disponible pour répondre aux questions du patients tout au long de sa prise en charge.

## **2.2 Entretien pharmaceutique du patient**

Dans les semaines qui suivent la transplantation, les patients bénéficient depuis 2015 d'un entretien pharmaceutique avec un pharmacien référent et/ou un externe en pharmacie. C'est un moment privilégié pendant lequel l'équipe pharmaceutique s'efforce de répondre à toutes les questions des patients récemment transplantés afin de mieux gérer leur traitement au quotidien. Ces entretiens se déroulent en deux temps : un premier temps dédié aux traitements, à la gestion des effets indésirables, aux interactions, à l'automédication et aux conseils hygiéno-diététiques, puis un second temps est ensuite réservé aux questions.

A l'hôpital cardiologique, une trame reprenant l'ensemble des points à aborder a été spécialement élaborée pour guider ces entretiens (annexe 3), à savoir :

**1) Présentation/ objectifs de l'entretien :** reconnaissance, informations et utilisation des médicaments de la greffe, reprise des règles hygiéno-diététiques, rédaction d'un plan de prise.

**2) Connaissances et représentations:** les informations essentielles sur le patient, ses connaissances et son mode de vie sont collectés afin d'adapter la suite de l'entretien. De nombreuses questions lui sont posées sur son lieu d'habitation (distance du CHU), son travail (horaire de jour ou de nuit), ses connaissances sur la greffe, le phénomène du rejet et

sur les médicaments. Si nécessaire, le mécanisme du rejet est repris succinctement afin que le patient comprenne l'importance de sa prise en charge médicamenteuses.

**3) Les médicaments :** présentation de l'ensemble de la prise en charge médicamenteuse et de son évolution dans le temps. A l'hôpital comme au centre de réadaptation, les médicaments sont gérés et administrés par l'équipe soignante. Les patients ne se familiarisent donc pas avec leur futur traitement avant leur retour à leur domicile, et il est impératif qu'ils y soient préparés grâce à cet échange. Les médicaments sont donc passés en revue un à un en distinguant les immunosuppresseurs des traitements adjuvants. Le pharmacien présente les médicaments, leurs intérêts, leur conditionnement, leurs principaux effets indésirables, leur posologie et moment de prise ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli ou de survenue d'effets iatrogènes. Différentes pistes sont proposées pour éviter les oublis de prise (comme l'alarme sur le téléphone), et il est rappelé de ne jamais modifier cette prise en charge médicamenteuse personnalisée sans avis de l'équipe médicale.

**4) Règles hygiéno-diététiques :** il est rappelé au patient de bien s'hydrater (sauf en cas de restriction hydrique) afin de limiter une néphrotoxicité iatrogène. Les spécialités à base de plantes ou autres compléments alimentaires ne doivent jamais être utilisés sans l'avis du pharmacien, notamment celles étant reconnues pour leur propriété stimulante sur le plan immunitaire ou modifiant l'activité enzymatique. Il est impératif d'aborder les recommandations concernant les animaux domestiques, les lieux publics (comme la piscine, le métro), l'exposition solaire et l'automédication (en cas de diarrhées, de douleurs).

**5) Aspects pratiques au quotidien.** Il est préconisé de toujours se fournir dans la même officine afin d'assurer un suivi rapproché et de limiter le risque d'interactions. Il est également conseillé de prévenir tous les professionnels de santé du parcours de soins du patient (pharmacien, médecin, infirmier, dentiste, kinésithérapeute etc) du statut immunodéprimé et de la présence d'un greffon cardiaque, et de toujours avoir une ordonnance sur soi. Il est également suggéré au patient de se procurer un semainier, de ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits (sauf exceptions avec avis du pharmacien), de prévoir les voyages, et de ne pas se procurer de médicaments sur internet. Les informations nécessaires concernant la substitution générique lui sont données. Enfin, l'ouverture d'un Dossier Pharmaceutique ou d'un Dossier Médical Partagé est recommandé.

L'entretien se termine par un échange ouvert avec le patient et la rédaction d'un plan de prise des médicaments qui lui est directement remis (annexe 4) ainsi qu'un guide pharmaceutique reprenant l'ensemble des points abordés (annexe 2). Avec son accord, un courrier est adressé au pharmacien d'officine du patient afin d'assurer le lien hôpital-ville,

d'assurer la mise en stock des médicaments, de lui donner les informations inhérentes aux traitements spécifiques de la greffe et de l'alerter sur d'éventuels points sensibles décelés lors de l'entretien.

### **3. Besoins du service et objectifs du projet**

La prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des patients transplantés cardiaques est lourde. Elle modifie considérablement le quotidien des patients, et ceux-ci doivent y être préparés préalablement. A ce jour, beaucoup d'informations sont transmises lors de l'hospitalisation mais aucun programme d'Éducation Thérapeutique du Patient n'a été validé aux HCL. Cependant, de nombreux outils facilitant cette transition ont été mis en place au fil des années. C'est notamment le cas en 2015 avec l'organisation des entretiens pharmaceutiques. Avant cette date, il n'y avait pas de temps dédié à d'information claire sur la gestion des traitements. De nombreux outils ont été développés pour faciliter la compréhension des patients et la transmission d'informations : cartes situations, plan de prise, notices d'information... Cependant, la pertinence des entretiens pharmaceutiques n'a pas encore été étudiée depuis leur mise en place.

Après consultation de l'équipe de transplantation, il a été décidé de développer un outil permettant d'évaluer les connaissances et compétences des patients greffés, et ce à toute période confondue après transplantation, qu'ils aient pu bénéficier d'un entretien pharmaceutique ou non. L'intérêt de cette évaluation est multiple : elle permettra de faire le point sur l'état des connaissances des patients au fil du temps, d'estimer l'intérêt et le bénéfice de ces entretiens, et d'évaluer la nécessité de mettre en place un entretien de suivi à un moment clé de la prise en charge. L'interprétation des résultats permettra bien sûr de mettre en évidence les points sur lesquels il sera éventuellement nécessaire d'insister à l'avenir pour que les patients acquièrent les notions nécessaires à la gestion de leur quotidien et de leurs traitements avant leur retour au domicile.

Par ailleurs, un courrier de suivi destiné au pharmacien d'officine des patients est envoyé afin d'assurer le lien hôpital-ville et la coordination des soins. Mais à ce jour, aucun lien n'a été établi avec le centre de réadaptation qui se situe à 400 km du centre de transplantation. Dans un souci de coopération entre les services et l'amélioration de la prise en charge globale des patients, il a été décidé de prendre contact avec le centre de réadaptation afin de faire le point sur l'état des pratiques, de comparer les prises en charge et de mettre en place une action complémentaire et efficiente entre les deux centres. Il est aussi question de mettre en place un courrier de sortie récapitulatif et personnalisé adressé au centre de Hyères afin que les praticiens puissent se préparer à l'arrivée de leurs futurs patients, au même titre que les pharmaciens d'officine.

## 4. Méthodes

### 4.1. Élaboration de l'outil d'évaluation et compétences évaluées

L'outil principal utilisé pour évaluer les connaissances et compétences des patients a été développé à partir des guides utilisés au sein du service de transplantation du GHE lors des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels (annexes 1 et 2). L'étude de l'observance des traitements est inspirée par le questionnaire élaboré par la sécurité sociale [52].

*In fine*, cet outil se présente sous forme d'un questionnaire composé de 27 questions affirmatives sur format papier. Chaque item offre deux possibilités de réponses : **VRAI** ou **FAUX**. Parallèlement, chaque réponse est associée à un degré de certitude, sur une échelle de 4 niveaux : « **très sûr** », « **sûr** », « **peu sûr** » et « **très peu sûr** ». Ceci permet d'apprécier le niveau de confiance que le patient accorde à sa réponse et de réduire drastiquement la part d'aléatoire lors du choix de réponses au hasard. De plus, l'utilisation d'une échelle de certitude permet aux patients de faire une auto-analyse voire de mettre en lumière des situations avec lesquelles ils ne se sentent pas en confiance.

En plus des 27 questions affirmatives avec degré de certitude, le questionnaire comporte 4 questions à choix multiples et une question à réponse courte. La date de la greffe et les initiales du patient sont également renseignées afin de pouvoir analyser les résultats par stratification en groupe éduqués/ non-éduqués.

Le formulaire questionne le patient sur des notions sensibles et essentielles à la gestion de son quotidien, abordées lors des entretiens pharmaceutique et nutritionnel. Les deux premières questions permettent d'évaluer l'observance des patients et de connaître leur statut vis-à-vis du Dossier Pharmaceutique et/ou du Dossier Pharmaceutique Partagé. La troisième question permet de voir si le patient est capable de donner le nom de ses médicaments immunosuppresseurs spontanément à travers une réponse à ouverture courte (listing des médicaments anti-rejet).

Ces questions abordent des points stratégiques de la prise en charge des patients, et sont réparties en différentes catégories :

- 4 questions concernent la greffe et le phénomène de rejet
- 4 questions concernent les traitements de façon générale
- 5 questions concernent les modalités de prise
- 4 questions concernent la gestion des effets indésirables
- 2 questions concernent les suivis biologiques et cliniques
- 4 questions concernent l'automédication et les interactions (alimentaires, médicamenteuses)
- 4 questions sur d'autres points non évoqués précédemment

Enfin, le formulaire se termine par deux questions permettant d'évaluer le ressenti et les besoins des patients pour la mise en place d'éventuels entretiens de rappels pharmaceutiques et/ou nutritionnels.

Le questionnaire tel qu'il a été présenté aux patients est disponible en figure 25.



**Figure 25: questionnaire d'évaluation de connaissances et compétences des patients transplantés cardiaques**

**SUIVI DES PATIENTS EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE**

*Questionnaire à destination des patients ayant bénéficié d'une greffe de cœur  
Cette étude vise à améliorer la prise en charge et à mieux répondre aux besoins des patients  
Il restera anonyme - Merci de votre participation*

DATE DE LA GREFFE :

INITIAL PATIENT :

Depuis votre dernière consultation, avez-vous oublié de prendre vos médicaments?  
*(entourez la bonne réponse)*

Aucune fois      1 fois      2 fois      3 fois ou plus

Avez-vous ouvert un Dossier Pharmaceutique (DP) ou un Dossier Médical Partagé (DMP) auprès de votre pharmacien ? *(entourez la bonne réponse)*

- Oui    - Non

Quels sont les noms de vos médicaments anti-rejets ?

-  
-  
-

*Répondre aux affirmations ci-dessous par VRAI ou FAUX, en précisant votre degré de certitude (très sûr, sûr, peu sûr, très peu sûr)*

Affirmation	VRAI	FAUX	Très sûr	Sûr	Peu sûr	Très peu sûr
L'arrêt du traitement peut entrainer un rejet du cœur à tout moment						
Plus le temps passe, plus le risque de rejet est important						
Un rejet peut entrainer une perte irréversible partielle ou totale du greffon						
Il n'existe pas de traitement pour traiter un rejet aigu						
Bien qu'il soit amené à évoluer, un traitement anti-rejet se prend à vie						
Le respect des posologies, des heures et des conditions de prise augmente l'efficacité du traitement anti-rejet						
Il est préférable de prendre le tacrolimus (Prograf® - Adoport®) au cours d'un repas						

SUIVI DES PATIENTS EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Affirmation	VRAI	FAUX	<i>Très Sûr</i>	<i>Sûr</i>	<i>Peu sûr</i>	<i>Très peu sûr</i>
Il faut attendre 12h entre deux prises de ciclosporine (Néoral®)						
Il faut éviter de prendre la prednisolone (Solupred®) le matin						
En cas d'oubli de prise des médicaments du matin 8h, il est possible de les prendre normalement jusqu'à 15h						
En cas d'oubli de prise des médicaments la veille au soir, il faut doubler la prise du matin						
Les prises de sang régulières permettent de doser la concentration des médicaments anti-rejets et d'adapter les posologies						
Les médicaments anti-rejets diminuent le risque d'infections						
Les médicaments anti-rejets peuvent entraîner une hypersensibilité au soleil						
En cas de survenues d'effets indésirables, il faudra arrêter les traitements anti-rejets pendant 3 ou 4 jours						
En cas de fièvre ou de maux de tête, il est possible de prendre de l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®, Spifen®) ou de l'Aspirine®						
En cas de fièvre persistante ou supérieure à 38,5°C il faut prévenir le médecin						
En cas de diarrhée, il est possible de prendre du Smecta® en même temps que les médicaments anti-rejets						
Une fatigue, un essoufflement ou un œdème au niveau des jambes peuvent-être signe d'un rejet						
Tous les professionnels de santé que l'on rencontre doivent-être avertis des traitements en cours						
Il est possible de boire du jus de pamplemousse tous les jours avec un traitement antirejet						

## SUIVI DES PATIENTS EN TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Affirmation	VRAI	FAUX	Très Sûr	Sûr	Peu sûr	Très peu sûr
Il est possible d'utiliser tous les produits naturels (huiles essentielles, plantes, macérâts de bourgeons...) sans risque						
Il est conseillé de reprendre une activité physique (ex. marche à pieds) après une greffe de cœur						
Pour limiter les risques d'infections, il est préférable de bien laver les aliments et de les cuire à cœur						
Il est préférable d'éviter la foule (métro, commerce aux heures pointes) dans les premiers mois qui suivent la greffe						
Aucune précaution particulière n'est à prendre avec les animaux après une greffe						
Il est préférable de reporter un diner avec des amis si leur enfant est malade						

Ressentez-vous le besoin d'un nouvel entretien pharmaceutique ?  
(entourez la bonne réponse)

- Oui

- Non

Ressentez-vous le besoin d'un nouvel entretien nutritionnel ?  
(entourez la bonne réponse)

- Oui

- Non

### 4.2. Inclusion des patients

Tous les patients bénéficiant d'une consultation de suivi entre août et novembre 2019 ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été invités à remplir le questionnaire en fin de consultation après que le médecin référent leur ait expliqué les objectifs de l'étude.

### 4.3 Analyse descriptive et statistique

Afin de réaliser une étude comparative, les réponses ont été analysées sous différentes approches selon des groupes de stratifications préalablement définis, à savoir :

- analyse statistique globale de bonnes / mauvaises réponses sans stratification.
- évaluation du nombre de bonnes/ mauvaises réponses après stratification patients éduqués/ patients non-éduqués
- évaluation du nombre de bonnes/ mauvaises réponses en fonction de l'antériorité de la greffe
- analyse statistique globale du degré de certitude après stratification patients éduqués/ patients non-éduqués
- analyses statistiques des réponses et degrés de certitude par question après stratification patients éduqués/ patients non-éduqués
- Analyse de l'observance après stratification patients éduqués / non éduqués depuis leur dernière consultation
- Statut vis-vis du Dossier Pharmaceutique (DP) ou du Dossier Médical Partagé (DMP)
- Connaissance du nom des médicaments immunosuppresseurs
- Besoin des patients vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels

Les réponses collectées ont été saisies dans le logiciel de traitement de données Excel afin d'en extraire les résultats statistiques.

### **Analyse statistique : Test du $\chi^2$ d'homogénéité**

La significativité des résultats statistiques a été analysée à travers un test non paramétrique bilatéral du Khi 2 sur échantillons indépendants au risque  $\alpha=5\%$  ( $n_e=56$  et  $n_{ne}=60$ ) pour chaque item un à un.

Les hypothèses suivantes ont été considérées :

$H_0$  : pas de différence significative entre les groupes sur l'item étudié au risque  $\alpha=5\%$

$H_1$  : différence significative entre le groupe des patients éduqués et le groupe des patients non-éduqués sur l'item étudié

Sous  $H_0$  :  $p_e=p_{ne}$       Sous  $H_1$  :  $p_e \neq p_{ne}$

Condition d'application : effectifs théoriques  $>5$ .

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^k \frac{(o_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}} \sim \chi^2_{(p-1)(k-1)} \text{ ddl}$$

$p$  : modalité

$o$  : fréquence attendue

$e$  : fréquence observée

$k$  : échantillon

ddl : degré de liberté

En cas de non respect de cette condition, la correction de Yates est appliquée, soit :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{\ell} \sum_{j=1}^c \frac{(|n_{ij} - e_{ij}| - \frac{1}{2})^2}{e_{ij}}$$

$l$  : modalité

$C$  : échantillon

$n$  : fréquence attendue

$e$  : fréquence observée

## 5. Résultats

### 5.1 Nombre de patients inclus

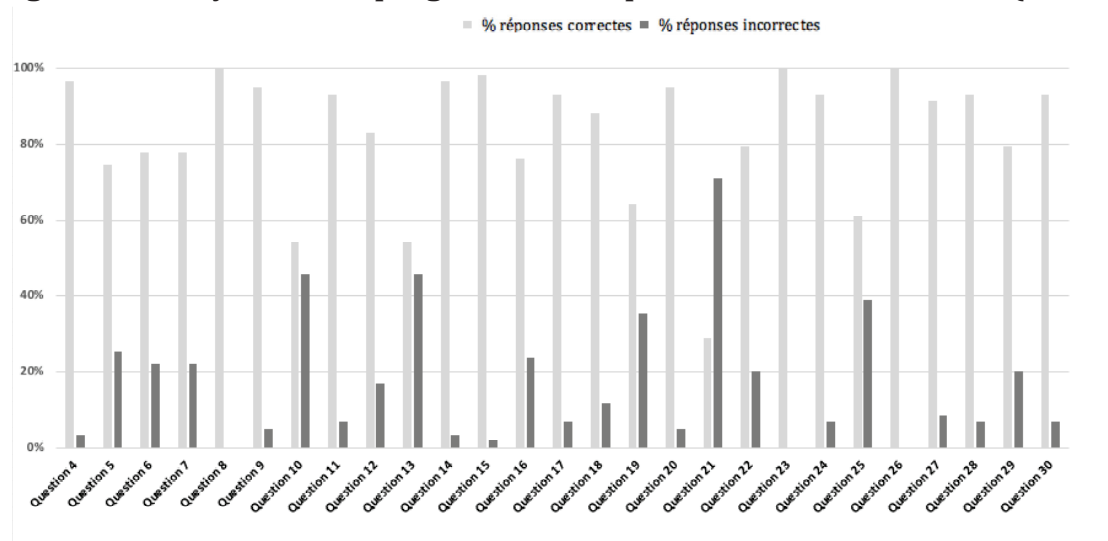
Après 4 mois de mise à disposition dans le service, 118 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 2 patients n'ont rempli que partiellement le questionnaire et sont sortis de l'étude. Sur les 116 patients restants, 56 ont bénéficié d'un entretien pharmaceutique. L'année médiane de transplantation des patients inclus dans l'étude est 2013.

### 5.2 Analyse statistique globale

Dans un premier temps, les résultats ont été analysés en fonction du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses, sans distinction des patients afin de faire un état des lieux général des connaissances et compétences des patients pour l'ensemble de la cohorte. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 26.

Le pourcentage de réponses correctes aux questionnaires s'élève à 86,17 %, avec un écart type de 5,69 %.

**Figure 26: analyse statistique globale des réponses avant stratification (n=116)**



### 5.3 Analyse du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses après stratification patients éduqués / patients non éduqués

Le pourcentage moyen de réponses exactes est de 80,02 % (écart type 7,06 %) chez les patients non-éduqués et de 92,98 % (écart type 3,92 %) chez les patients éduqués. Les résultats sont présentés dans la figure 27.



**Figure 27 : évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses après stratification patients éduqués / patients non-éduqués**

patients éduqués - réponse correcte    patient éduqués - réponses incorrectes  
 patients non éduqués - réponse correcte    patients non éduqués - réponse incorrecte

Cette analyse permet de mettre en évidence plusieurs éléments :

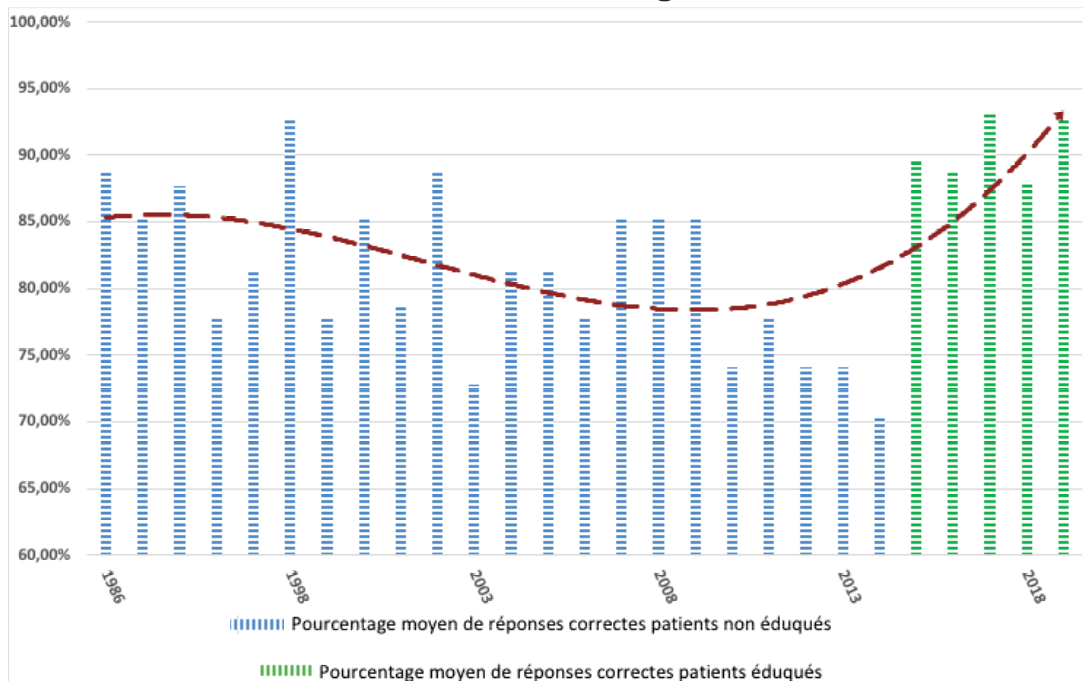
- une progression significative de 12,96 % du pourcentage de réponses correctes dans la cohorte des patients éduqués par rapport aux patients non éduqués.

- un faible écart type centré sur la moyenne chez les patients éduqués ( $s_e=3,92\%$ ), et beaucoup plus important chez les patients non-éduqués ( $s_{ne}=7,06\%$ ). Une grande variabilité de réponses est donc observable chez ces derniers, contrairement aux patients transplantés depuis 2015 qui répondent de façon plus homogène autour de la moyenne.

#### 5.4 Évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses en fonction de l'antériorité de la greffe

L'analyse globale des réponses en fonction de l'antériorité de la transplantation présente une courbe d'allure sigmoïde divisible en 3 zones distinctes centrée sur la mise en place des entretiens pharmaceutiques au groupement hospitalier Est. Les résultats sont présentés dans la figure 28.

**Figure 28: évaluation du pourcentage de bonnes et mauvaises réponses en fonction de l'antériorité de la greffe**





On distingue donc, chronologiquement :

- Une involution progressive de 1986 (date du premier patient évalué) à 2014, avec une perte de 8,5 % de réponses correctes entre ces deux dates.
- un amortissement fort en 2015 lors de la mise en place des entretiens, avec une progression de 19,4 % de réponses correctes à un an.
- de 2015 à aujourd'hui : une stabilisation depuis la mise en place des entretiens pharmaceutiques (moyenne de 92,98 % de réponses correctes).

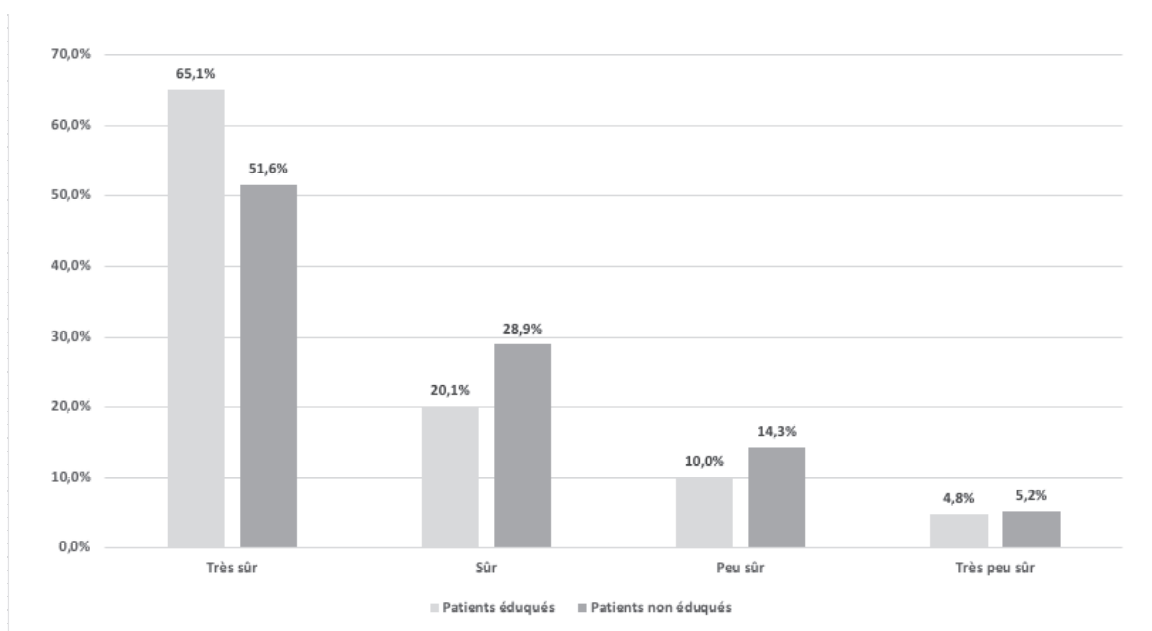
Lors de leur mise en place en 2015, le nombre de réponses correctes progresse de 19,4 % pour ensuite rester à un niveau stable jusqu'en 2019.

En revanche, l'analyse des résultats en fonction de l'antériorité de la greffe démontre un effet positif du temps sur les connaissances des patients. Cette analyse met en évidence le rôle du suivi des patients après leur hospitalisation, aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

### 5.5 Analyse statistique globale du degré de certitude après stratification patients éduqués / patients non éduqués

De la même façon que pour le nombre de réponses exactes, l'analyse du degré de certitude révèle que les patients ayant bénéficié d'un entretien pharmaceutique répondent avec un meilleur niveau de certitude. Les résultats de cette analyse sont résumés dans la figure 29.

**Figure 29: degré de certitude des réponses des patients éduqués versus non éduqués**

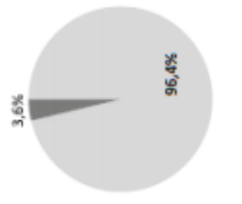
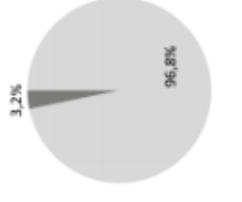
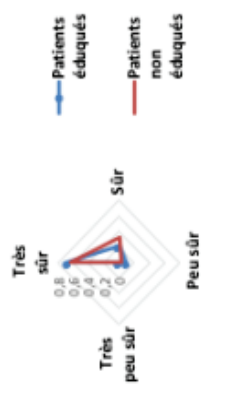
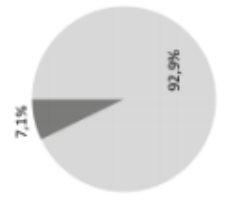
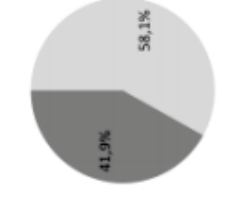
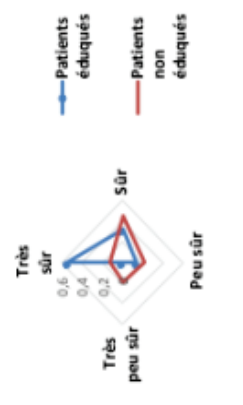
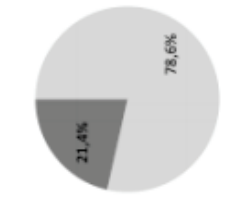
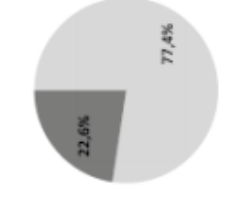
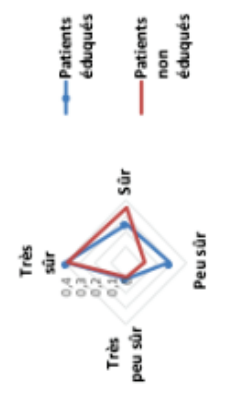


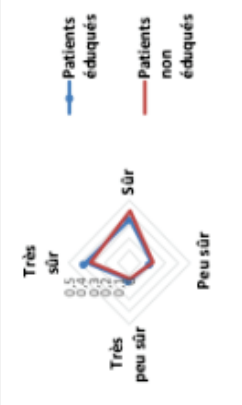




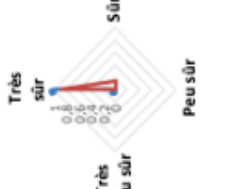
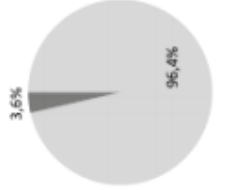
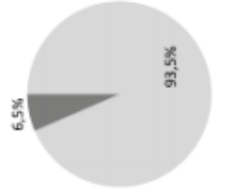
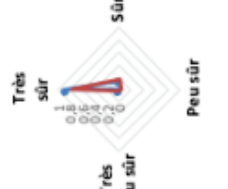
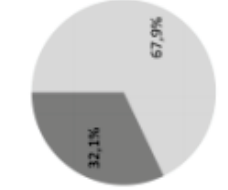
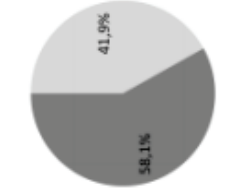




## **5.6 Analyses statistiques des réponses et degrés de certitude par question après stratification patients éduqués / patients non éduqués**

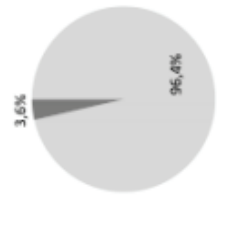
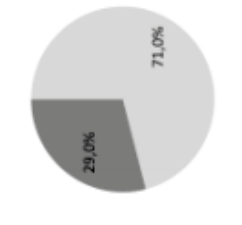
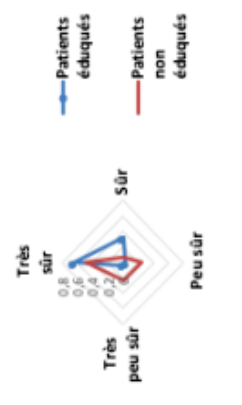
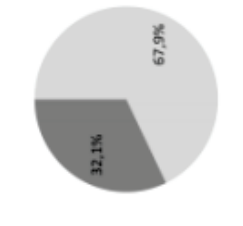

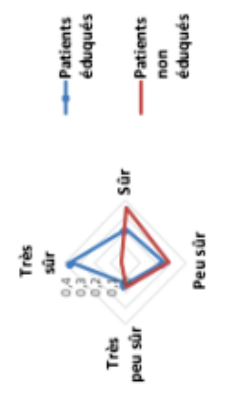

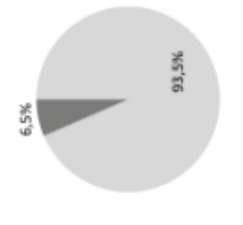
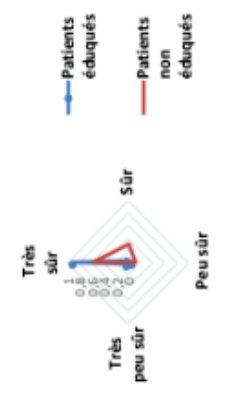


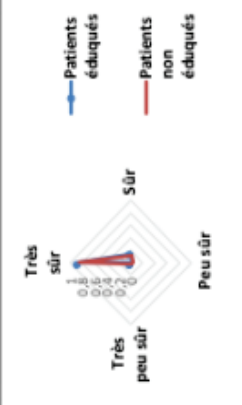
Les réponses et leur degré de certitude respectif après stratification patients éduqués / patients non éduqués sont résumés dans le tableau 17.



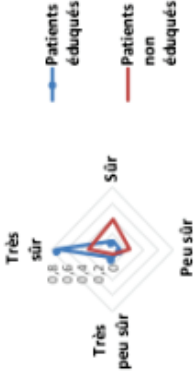
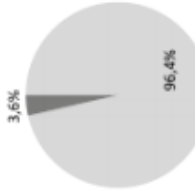
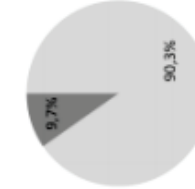
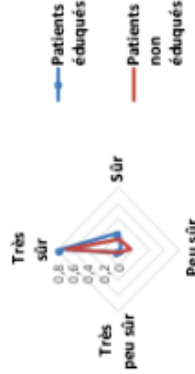
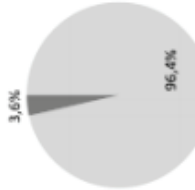

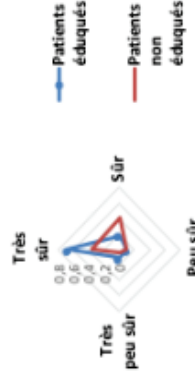
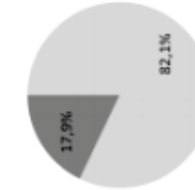
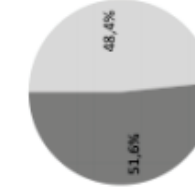
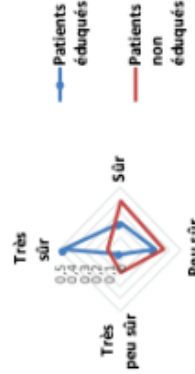
Sur les 27 questions posées :

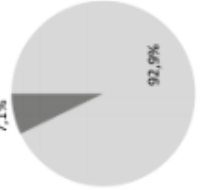

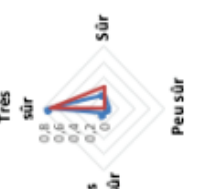



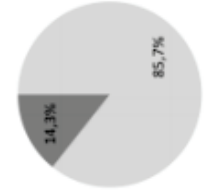

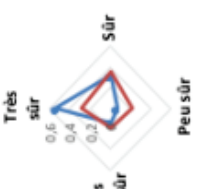


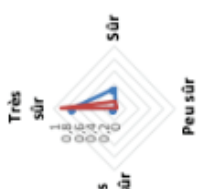
- 4 questions (Q4, Q7, Q20, Q28) ont obtenu un taux de réponses correctes plus élevé chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique. Cependant, seule la question 7 présente une différence significative au risque  $\alpha=5\%$ .
- 9 questions ont obtenu 100 % de bonnes réponses parmi les patients éduqués (Q8, Q11, Q14, Q15, Q23, Q24, Q26, Q27, Q30) contre 3 chez les patients non éduqués (Q8, Q23, Q28).
- 20 questions ont obtenu un taux de réponses correctes plus élevé chez les patients éduqués, dont 14 significativement (Q5, Q10, Q11, Q12, Q13, Q14, Q16, Q18, Q19, Q21, Q24, Q25, Q27, Q29) au risque  $\alpha=5\%$ .
- 3 questions (Q8, Q23, Q28) ont un taux de bonnes réponses identique entre les deux groupes, soit 100 % de réponses correctes..
- un degré de certitude accordé aux réponses globalement plus élevé chez les patients éduqués, tel que présenté dans la figure 29.

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<b>Q4</b> L'arrêt du traitement peut entraîner un rejet du cœur à tout moment	 <p>3,6% 96,4%</p>	 <p>3,2% 96,8%</p>	
<b>Q5</b> Plus le temps passe, plus le risque de rejet est important <p>p&lt;0,05</p>	 <p>7,1% 92,9%</p>	 <p>41,9% 58,1%</p>	
<b>Q6</b> Un rejet peut entraîner une perte irréversible partielle ou totale du greffon	 <p>21,4% 78,6%</p>	 <p>22,6% 77,4%</p>	
<b>Q7</b> Il n'existe pas de traitement pour traiter un rejet aigu <p>p&lt;0,05</p>	 <p>32,1% 67,9%</p>	 <p>12,9% 87,1%</p>	

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<b>Q8</b> Bien qu'il soit amené à évoluer, un traitement antirejet se prend à vie	 <p>0,0% 100,0%</p>	 <p>0,0% 100,0%</p>	 <p>Très sûr Sûr Très peu sûr Peu sûr</p>
<b>Q9</b> Le respect des posologies, des heures et des conditions de prise augmente l'efficacité du traitement antirejet	 <p>3,6% 96,4%</p>	 <p>6,5% 93,5%</p>	 <p>Très sûr Sûr Très peu sûr Peu sûr</p>
<b>Q10</b> Il est préférable de prendre le tacrolimus (Prograf® - Adoport®) au cours d'un repas <b>p&lt;0,05</b>	 <p>32,1% 67,9%</p>	 <p>41,9% 58,1%</p>	 <p>Très sûr Sûr Très peu sûr Peu sûr</p>
<b>Q11</b> Il faut attendre 12h entre deux prises de ciclosporine (Néoral®) <b>p&lt;0,05</b>	 <p>0,0% 100,0%</p>	 <p>12,9% 87,1%</p>	 <p>Très sûr Sûr Très peu sûr Peu sûr</p>

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<p><b>Q12</b></p> <p>Il faut éviter de prendre la prednisolone (Solupred®) le matin</p> <p><b>p&lt;0,05</b></p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q13</b></p> <p>En cas d'oubli de prise des médicaments du matin 8h, il est possible de les prendre normalement jusqu'à 15h</p> <p><b>p&lt;0,05</b></p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q14</b></p> <p>En cas d'oubli de prise des médicaments la veille au soir, il faut doubler la prise du matin</p> <p><b>p&lt;0,05</b></p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q15</b></p> <p>Les prises de sang régulières permettent de doser la concentration des médicaments antirojet et d'adapter les posologies</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<b>Q16</b> Les médicaments antirejet diminuent le risque d'infections p<0,05	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<b>Q17</b> Les médicaments antirejet peuvent entrainer une hypersensibilité au soleil	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<b>Q18</b> En cas de survenues d'effets indésirables il faudra arrêter les traitements antirejet pendant 3 ou 4 jours p<0,05	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<b>Q19</b> En cas de fièvre ou de maux de tête, il est possible de prendre de l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®, Spifen®) ou de l'Aspirine® p<0,05	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>■ % Réponses correctes ■ % Réponses incorrectes</p>	 <p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<p><b>Q20</b></p> <p>En cas de fièvre persistante ou supérieure à 38,5°C il faut prévenir le médecin</p>	 <p>7.1% 92.9%</p>	 <p>3.2% 96.8%</p>	 <p>Très sûr Sûr peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q21</b></p> <p>En cas de diarrhée, il est possible de prendre du Smecta® en même temps que les médicaments antirejet</p> <p><math>p &lt; 0,05</math></p>	 <p>42.9% 57.1%</p>	 <p>16.1% 83.9%</p>	 <p>Très sûr Sûr peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q22</b></p> <p>Une fatigue, un essoufflement ou un œdème au niveau des jambes peuvent-être signe d'un rejet</p>	 <p>14.3% 85.7%</p>	 <p>25.8% 74.2%</p>	 <p>Très sûr Sûr peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<p><b>Q23</b></p> <p>Tous les professionnels de santé que l'on rencontre doivent-être avertis des traitements en cours</p>	 <p>0.0% 100.0%</p>	 <p>0.0% 100.0%</p>	 <p>Très sûr Sûr peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>

Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<b>Q24</b> Il est possible de boire du jus de pamplemousse tous les jours avec un traitement antirejet <b>p&lt;0,05</b>	<p>0,0% 100,0%</p>	<p>12,9% 87,1%</p>	
<b>Q25</b> Il est possible d'utiliser tous les produits naturels (huiles essentielles, plantes, macérats de bourgeons...) sans risque <b>p&lt;0,05</b>	<p>10,7% 89,3%</p>	<p>35,5% 64,5%</p>	
<b>Q26</b> Il est conseillé de reprendre une activité physique (ex. marche à pieds) après une greffe de cœur	<p>0,0% 100,0%</p>	<p>0,0% 100,0%</p>	
<b>Q27</b> Pour limiter les risques d'infections, il est préférable de bien laver les aliments et de les cuire à cœur <b>p&lt;0,05</b>	<p>0,0% 100,0%</p>	<p>16,1% 83,9%</p>	



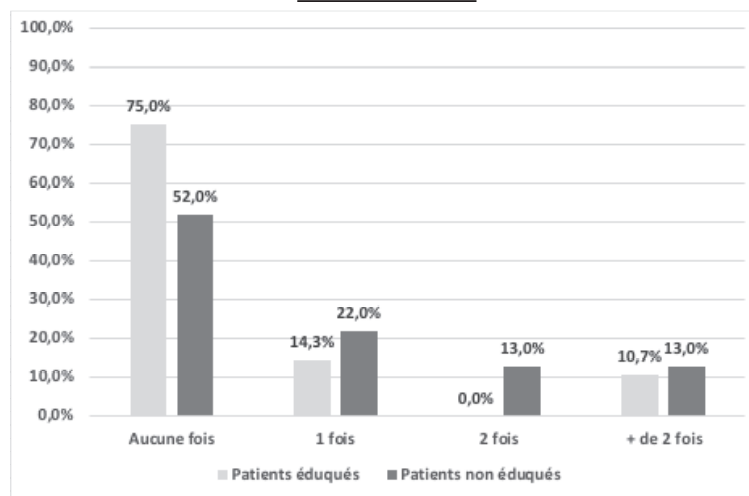
Affirmation	Patients éduqués	Patients non éduqués	Degrés de certitude
<b>Q28</b> Il est préférable d'éviter la foule (métro, commerce aux heures de pointe) dans les premiers mois qui suivent la greffe	<p>7,1% 92,9%</p>	<p>6,5% 93,5%</p>	<p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<b>Q29</b> Aucune précaution particulière n'est à prendre avec les animaux après une greffe p<0,05	<p>17,9% 82,1%</p>	<p>22,6% 77,4%</p>	<p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>
<b>Q30</b> Il est préférable de reporter un dîner avec des amis si leur enfant est malade	<p>0,0% 100,0%</p>	<p>12,9% 87,1%</p>	<p>Très sûr Sûr Peu sûr Très peu sûr</p> <p>— Patients éduqués — Patients non éduqués</p>

**Tableau 17: Analyses statistiques des réponses et degrés de certitude par question après stratification patients éduqués / patients non éduqués**

### 5.7 Analyse de l'observance après stratification patients éduqués / non éduqués depuis leur dernière consultation

Concernant l'observance, il apparaît que les patients éduqués sont significativement moins sujets aux oublis de prise de leurs traitements : 75,0 % des patients éduqués assurent ne jamais avoir oublié leur traitement depuis leur dernière consultation contre 52,0 % des patients non éduqués. Les résultats de cette analyse sont présentés dans la figure 30.

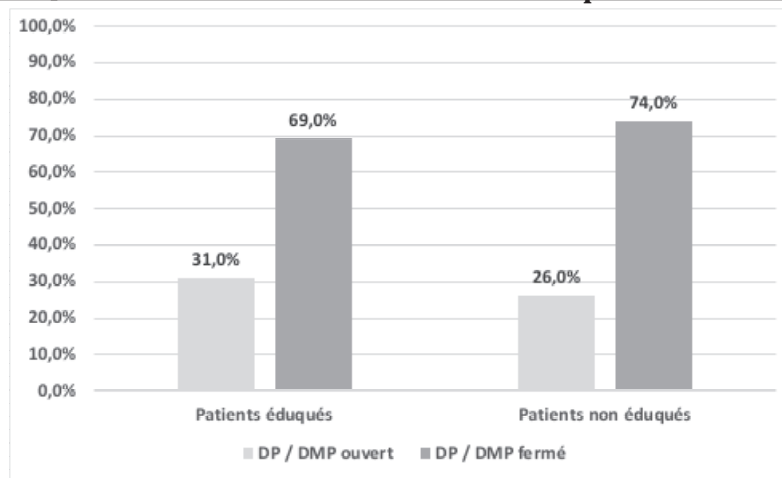
**Figure 30: Analyse de l'observance des patients transplantés depuis leur dernière consultation**



### 5.8 Statut vis-vis du Dossier Pharmaceutique (DP) ou du Dossier Médical Partagé (DMP)

Concernant le statut des patients vis-à-vis du Dossier Pharmaceutique ou du Dossier Médical Partagé : 31,0 % des patients éduqués ont procédé à l'ouverture d'au moins un de ces dispositifs contre 26,0 % pour les patients non éduqués (figure 31). Les patients ayant bénéficié d'un entretien pharmaceutique n'utilisent significativement pas plus ces dispositifs que les patients non éduqués.

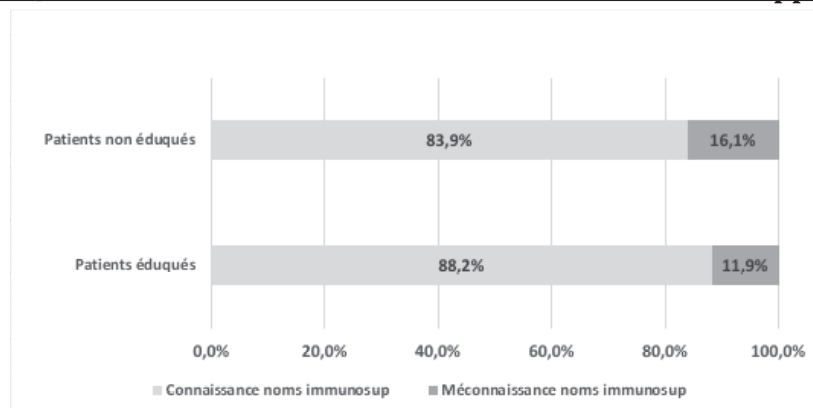
**Figure 31: statut vis-à-vis du DP et du DMP des patients transplantés**



### 5.9 Connaissance du nom des médicaments

Concernant le nom des médicaments, il est recommandé aux patients de connaître *a minima* les noms des princeps ou génériques de leurs médicaments immunosuppresseurs. D'après cette étude 88,2 % des patients éduqués et 83,9 % des patients non éduqués sont capables de renseigner ces informations (figure 32). Les patients ayant bénéficié d'un entretien pharmaceutique ne connaissent pas significativement d'avantage les noms de leurs traitements que les patients non éduqués.

**Figure 32: connaissance du nom des médicaments immunosuppresseurs**

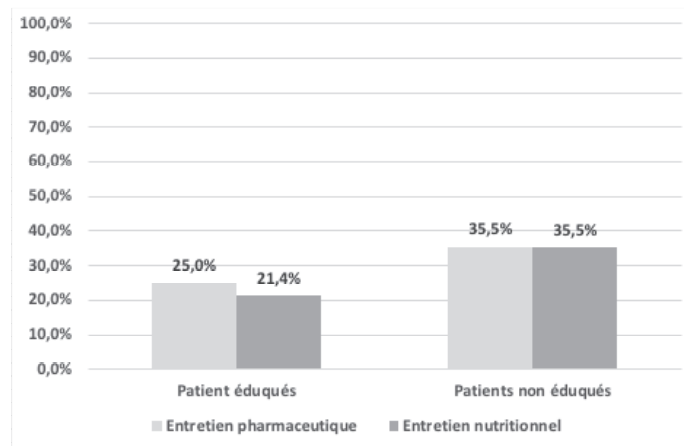


### 5.10 Besoin des patients vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels

Les deux dernières questions portent sur l'analyse des besoins ressentis des patients vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels. Les réponses à ces questions sont synthétisées dans la figure 33.

Parmi les patients éduqués, 25,0 % souhaiteraient refaire un entretien avec un(e) pharmacien(ne) et 21,4 % avec un(e) nutritionniste. Parmi les patients non éduqués, 35,5 % des patients interrogés souhaiteraient bénéficier d'un entretien pharmaceutique et/ou nutritionnel.

**Figure 33: besoin des patients vis-vis des entretiens pharmaceutiques et nutritionnels**



## 6. Actualisation du guide d'entretien semi-dirigé

A ce jour, plusieurs outils et trames d'entretiens ont été développés. A partir des résultats de cette étude, et dans le but d'améliorer l'efficacité de ces entretiens, de les rendre plus proches des besoins des patients, il a été décidé d'actualiser le guide d'entretien utilisé jusqu'à ce jour. Ce guide reprend l'ensemble des points à aborder lors des séances selon un ordre défini :

- Présentation et objectifs de la séance
- Exploration des connaissances du patient et de ses représentations
- Informations sur les médicaments
- Règles hygiéno-diététiques et automédication
- Aspects pratiques au quotidien
- Rédaction d'un plan de prise
- Temps de parole et de réponses aux questions du patient
- Remise des documents (brochures, plan de prise)
- Courrier de suivi à la pharmacie de patient

Le guide final est disponible en annexe 6.

## DISCUSSION

Concernant la forme, l'outil d'évaluation a été facilement abordable pour les patients : seuls deux des 118 questionnaires récoltés n'ont pas été exploitables car ces patients n'ont pas vu que la majeure partie du contenu se trouvait au verso du questionnaire.

Concernant le fond, après analyse des réponses, un item a été litigieux et mérite d'être repris notamment lors des prochains entretiens pharmaceutique (item 18) : en effet, il est possible de prendre du Smecta® en cas de diarrhée mais à distance des autres médicaments. Plusieurs patients ont pris le soin de souligner ou d'encadrer cette partie de l'affirmation « ...il est possible de prendre du Smecta® en même temps que... » pour signaler leur perplexité.

Avec un taux moyen de bonnes réponses s'élevant à plus de 86 %, nous pouvons considérer que l'ensemble de la population générale des patients transplantés cardiaques suivi à l'hôpital Louis Pradel possède de solides connaissances thérapeutiques.

Cependant, ces résultats permettent de cibler les difficultés majeures des patients à prendre en compte lors des entretiens pharmaceutiques à venir. Parmi ces points, nous retiendrons en priorité :

- 4 questions ont obtenu un taux de réponses correctes plus important chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique (dont 3 avec une différence non significative au risque 5%). Parmi ces questions, une seule question obtient un nombre de réponses correctes significativement différent en faveur des patients non-éduqués. En effet, plus de 32% des patients éduqués pensent à tort qu'il n'existe pas de thérapie pour traiter un rejet aigu, contre 12,9 % des patients non-éduqués. Cependant, ce résultat est probablement biaisé du fait que les entretiens pharmaceutiques ne concernent que les patients transplantés depuis cinq ans ou moins, et que ceux-ci ont été moins sujets au phénomène de rejet aigu.
- des difficultés de compréhension des patients sur les conséquences du rejet aigu, ainsi que sur sa prise en charge (items 4 et 5). Le potentiel infectieux des médicaments antirejet n'est pas acquis pour plus 10 % des patients éduqués et plus de 35 % des patients non éduqués (item 16).
- un défaut de connaissance de l'influence des repas sur l'efficacité des immunosuppresseurs (item 10).
- une méconnaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli pour un tiers des patients éduqués et plus de la moitié des patients non éduqués (item 13).
- une mauvaise gestion de l'automédication et l'utilisation des produits naturels pour une majorité des patients transplantés (items 19, 21 et 25).
- un taux de réponses correctes p=92,98 % dans le groupe des patients éduqués

contre  $p=80,02$  % chez les patients non-éduqués, avec une progression significative de 19,4 % à un an lors de la mise en place des entretiens.

Concernant les questions annexes, nous pouvons constater que :

- la grande majorité des patients, éduqués ou non, connaissent le nom de leurs traitements immunosuppresseurs. Cependant, ces connaissances ne sont pas significativement différentes entre ces deux groupes.
- concernant l'observance, 75.0 % de patients éduqués assurent ne jamais avoir oublié leurs traitements depuis leur dernière consultation, contre 52.0 % des patients non éduqués. Les patients éduqués sont donc significativement plus observants que les patients non éduqués. Il faut toute de fois pondérer ce résultat qui ne prend pas en compte l'antériorité de la transplantation : un sujet prenant son traitement depuis longtemps est plus à même de se lasser des multiples prises quotidiennes médicamenteuses qui lui sont imposées contrairement à un patient greffé récemment.
- un plus grand pourcentage de patients éduqués ont procédé à l'ouverture d'un Dossier Pharmaceutique et /ou d'un Dossier Médical Partagé. Cependant ce nombre reste faible avec moins d'un tiers des patients éduqués possédant au moins un de ces dispositifs, et une absence de significativité entre les deux groupes.
- un plus grand nombre de patients non-éduqués souhaite bénéficier d'un entretien pharmaceutique et nutritionnel.

Ces résultats incitent à réfléchir sur les points à aborder durant la première visite du pharmacien à l'hôpital et devront être pris en compte aussi bien lors des prochains entretiens pharmaceutiques que pendant leur séjour en SSR au centre de Hyères.

Par ailleurs, comme précisé dans les travaux du Dr KARDOUS sur le sujet en 2016 [53], ces patients sont plus réceptifs à ce type d'entretien après leur retour de réadaptation car ils se projettent vers leur retour au domicile. Ce n'est qu'environ un mois après la transplantation que ces derniers sont confrontés à tous les changements que la greffe apporte dans leur quotidien, y compris la gestion de leurs nouveaux traitements. Bien que cet entretien serait difficilement réalisable en sortie de SSR du fait que le retour des patients à l'hôpital soit très court, il serait pertinent d'organiser cette action à leur retour de SSR plutôt qu'à leur sortie d'intervention où ils sont encore fragiles physiquement et émotionnellement. Par ailleurs, du fait du grand nombre d'informations données, il serait judicieux de scinder ces entretiens en deux séances pour faciliter l'assimilation des connaissances par les patients. Enfin, l'utilisation des outils existants (comme les cartes situation) lors de séances collectives pourrait être très enrichissant, pour les patients comme les soignants.

## PERSPECTIVES

Bien que la transplantation cardiaque soit effectuée depuis des dizaines d'années, les études menées sur cette cohorte de patients sont rares. Dans un premier temps, cette étude permet de mettre en évidence les leviers d'amélioration et de renforcer l'intérêt des entretiens pharmaceutiques en précisant aux pharmaciens les axes à développer. Les résultats obtenus ici confirment l'intérêt de la mise en place d'un véritable programme d'Éducation Thérapeutique des Patients agréé par l'ARS tel qu'il est fréquemment pratiqué en transplantation rénale.

Par ailleurs, il serait opportun de suivre un échantillon de patients durant plusieurs années afin de s'affranchir du biais de connaissance propre à chacun et de confirmer les effets positifs du temps sur les connaissances et compétences des patients.

De plus, au vu des bénéfices de ces entretiens pharmaceutiques, il serait pertinent de les proposer aux patients transplantés avant 2015 à l'occasion d'une consultation de suivi, notamment aux patients transplantés entre 2001 et 2015 qui possèdent les connaissances plus faibles. Ces entretiens pourraient être ciblés par la réalisation de pré-questionnaires ou en collaboration avec l'équipe médicale lorsque celle-ci rencontre un patient en difficulté.

Afin de mettre en évidence de manière optimale l'intérêt de ces entretiens, il serait profitable de confronter le niveau de compréhension d'une cohorte de patients au nombre d'épisodes de rejet sur le long terme, ainsi que d'en étudier les conséquences au niveau anatomo-pathologique. Il serait également intéressant d'évaluer les connaissances des patients en fonction de leur âge ainsi que de leur niveau socio-professionnel afin de cibler les tranches de population les plus à risques.

En ville, des réunions de formation continue peuvent être organisées auprès des professionnels de santé de premiers recours (médecin traitant et pharmacien d'officine) afin de leur donner les moyens d'être les acteurs d'un suivi optimal du patient greffé. Le développement de la coordination hôpital-ville et plus encore ville-hôpital au-delà du courrier de suivi permettrait d'impliquer les pharmaciens d'officine dans les programmes d'éducation thérapeutique.

Comme nous le montre cette étude, le pharmacien d'officine a un rôle clef dans la prise en charge médicamenteuse du patient transplanté. Il peut être un relai éducatif majeur du patient, par son action complémentaire à l'hôpital et en ville. Le pharmacien d'officine de par sa proximité et son accessibilité développe une relation de confiance avec le patient. Des entretiens lors de la délivrance des médicaments, la mise à disposition de fiches conseils et une optimisation de la communication entre les services pharmaceutiques et de transplantation doivent être envisagés.

# **CONCLUSIONS**

THÈSE SOUTENUE PAR: M. BICHON HUBERT

L'alloréactivité est un obstacle majeur au succès de la transplantation à long terme. Bien qu'elles soient de plus en plus performantes, les thérapeutiques mises en place pour éviter le rejet du greffon restent complexes et non dénuées d'effets indésirables. L'absence d'adhésion et l'inobservance médicamenteuse sont des causes majeures d'échecs thérapeutiques menant à la perte du greffon. Elles représentent donc un des piliers essentiels de la prise en charge des patients.

Depuis leur mise en place en 2015, l'efficacité et la pertinence des entretiens pharmaceutiques n'avaient encore pas été étudiées au sein du service de transplantation cardiaque de l'hôpital Louis Pradel. Cette étude permet de mettre en évidence les bénéfices de ces entretiens sur la compréhension, les connaissances et les compétences des patients. En effet, un patient greffé n'ayant pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique mettra en moyenne une dizaine d'années avant d'atteindre son niveau culminant de compétences et de maîtrise de ses traitements, et qui restera significativement moindre que celui d'un patient éduqué avant sa sortie d'hospitalisation.

Au sein du service de transplantation cardiaque de l'hôpital Lyon Est, à défaut d'un programme d'éducation thérapeutique complet, des actions éducatives sont organisées tout au long du séjour du patient greffé cardiaque. Cette démarche s'inscrit dans un processus d'empowerment du patient qui l'implique dans sa prise en charge afin de faciliter son autonomisation et sa sortie d'hospitalisation.

Les objectifs de cette étude sont multiples. Elle permet d'abord d'apprécier le niveau de connaissances et compétences des patients transplantés dans l'ensemble de la cohorte. Puis, dans un second temps, de confronter les résultats entre la cohorte des patients éduqués et celle des patients non éduqués. De plus, ce travail permet d'objectiver l'acquisition progressive de connaissances des patients au fil du temps, mettant en avant l'importance du lien ville-hôpital avec les médecins généralistes, les pharmaciens de ville et lors des consultations de suivi.

*In fine*, cette étude a permis d'identifier les difficultés actuelles des patients afin d'actualiser les outils et les pratiques au sein du service, notamment à travers la révision du guide d'entretien pharmaceutique.



L'ensemble de ces actions éducatives constitue une première étape et un préambule à la mise en place d'un programme d'Éducation Thérapeutique Patient agréé par l'Agence Régionale de la Santé. Bien que cette étude réponde à un certain nombre de nos questions, des études sociologiques, épidémiologiques et anatomo-pathologiques restent à mettre en oeuvre pour parfaire la prise en charge des patients transplantés et améliorer leur survie à long terme.

**Le Président de la thèse,**

Nom :

Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'université Claude  
Bernard Lyon 1,

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Le quotidien du médecin. Il y a 50 ans, le Pr Christiaan Barnard osait la première greffe de coeur. [En ligne]. 2017 [cité le 21 mars 2019]. Disponible: [https://www.lequotidiendu-medecin.fr/actualites/article/2017/12/01/il-y-50-ans-le-pr-christiaan-barnard-osait-la-premiere-greffe-de-coeur\\_852982](https://www.lequotidiendu-medecin.fr/actualites/article/2017/12/01/il-y-50-ans-le-pr-christiaan-barnard-osait-la-premiere-greffe-de-coeur_852982)

[2] Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32(5):423-7.

[3] France Adot. Greffe du coeur - son histoire. [En ligne]. 2016 [cité le 21 mars 2019]. Disponible: [http://blog.france-adot.org/greffe-du-coeur-historique\\_20160725/](http://blog.france-adot.org/greffe-du-coeur-historique_20160725/)

[4] Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017. [En ligne]. 2018. [cité le 25 mai 2019]. Disponible: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>

[5] American Journal of Transplantation. Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. [En ligne]. 5 avril 2006. [cité le 26 mai 2019]. Disponible: <https://onlinelibrary-wiley-com.docelec.univ-lyon1.fr/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2006.01270.x>

[6] Hospices Civils de Lyon – HCL. Les HCL pionniers des greffes cardiaque et pulmonaire. [En ligne]. 2018. [cité le 26 mai 2019]. Disponible: <http://www.chu-lyon.fr/fr/les-hcl-pionniers-des-greffes-cardiaque-et-pulmonaire>

[7] Brown KN, Kanmanthareddy A. Heart Transplantation Patient Selection. [En ligne]. 2019. [cité le 26 mai 2019]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537090/>

[8] Sponga S, Deroma L, Sappa R, Piani D, Lechiancole A, Spagna E, et al. Recipient age impact on outcome after cardiac transplantation: should it still be considered in organ allocation? Interact CardioVasc Thorac Surg. 1 oct 2016;23(4):573-9.

[9] Ministère des Solidarités et de la Santé. Les modalités du don d'organes ou de tissus. [En ligne]. 22 mars 2019. [cité le 3 juin 2019]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/respect-de-la-personne-et-vie-privee/article/les-modalites-du-don-d-organes-ou-de-tissus>

[10] PAC - Précis d'anesthésie cardiaque. Transplantation cardiaque. [En ligne]. 2012. [cité le 28 mai 2019]. Disponible: <http://www.pac4.ch/chapitre17/Donneur.html>

- [11] Agence régionale de biomédecine. Guide du score coeur. [En ligne]. 2017. [cité le 28 mai 2019]. Disponible : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide\\_score\\_coeur\\_2018.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_coeur_2018.pdf)
- [12] Urschel S, Campbell PM, Meyer SR, Larsen IM, Nuebel J, Birnbaum J, et al. Absence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after ABO-Incompatible Heart Transplantation in Infancy-Altered Immunity or Age? *Am J Transplant*. 2010;10(1):149-56.
- [13] Coordination Régionale d'Hémovigilance. Manuel d'aide à la transfusion sanguine. [En ligne]. 2019. [cité le 4 juin 2019]. Disponible: [http://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/evaluation\\_et\\_formation/les\\_clef\\_de\\_hemovigilance/manuel\\_aide\\_formation\\_transfusion\\_sanguine.pdf](http://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/evaluation_et_formation/les_clef_de_hemovigilance/manuel_aide_formation_transfusion_sanguine.pdf)
- [14] Kishida N, Shinoda M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, et al. Increased Incidence of Thrombotic Microangiopathy After ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2016;21:755-64.
- [15] van Oosterhout C. A new theory of MHC evolution: beyond selection on the immune genes. *Proc Biol Sci*. 2009;276(1657):657-65.
- [16] Abbas AK, Lichtman AH. Réponses immunitaires contre les tumeurs et les greffons. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Paris : Elsevier Masson. 2005. p. 169-83.
- [17] Clatworthy MR, Espeli M, Torpey N, Smith KG. The generation and maintenance of serum alloantibody. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(5):669-81.
- [18] Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a populationbased study. *Lancet*. 2013;381(9863):313-9.
- [19] van Hooff JP, van der Steen GJ, Schippers HM, van Rood JJ. Efficacy of HL-A matching in Eurotransplant. *Lancet*. 1972;2(7792):1385-8.
- [20] Jiang S, Herrera O, Lechler RI. New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Current Opinion in Immunology*. 2004;16(5):550-7.
- [21] Lagarrigue F, Kim C, Ginsberg MH. The Rap1-RIAM-talin axis of integrin activation and blood cell function. *Blood*. 2016;128(4):479-87.

[22] Mitchison NA. T-cell-B-cell cooperation. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(4):308.

[23] King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(11):757-66.

[24] Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):255-7.

[25] De Carvalho Bittencourt M, Baron C, Blancho G, Labalette M, Moins Teisserenc H, Sterkers G, et al. Mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte. [En ligne]. [cité le 11 nov 2016]. Disponible : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page8013.8.allore0301activite0301.pdf>

[26] George JF, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, White-Williams C, McGiffin DC, et al. Serial measurements of interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in the peripheral blood plasma of human cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 1997;16(10):1046-53.

[27] Masters RG, Davies RA, Veinot JP, Hendry PJ, Smith SJ, Adolfo J. Discoordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation*. 1999;100(3):287-91.

[28] Campana E, Parlapiano C, Borgia MC, Papalia U, Laurenti A, Pantone P, et al. Are elevated levels of soluble ICAM-1 a marker of chronic graft disease in heart transplant recipients? *Atherosclerosis*. 1 févr 2000;148(2):293-5.

[29] Boulieu R, Bolon-Larger M, Mornex JF, Sebbag L. Traitement médicamenteux de la greffe. In : Calop J, Limat S, Fernandez et al. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4ème éd. Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson; 2012. p. 1083-104.

[30] Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review : state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:S1-S17.

[31] Whitson BA, Lehman A, Wehr A, Hayes DJr, Kirkby S, Pope-Harman A et al. To induce or not to induce: a 21<sup>st</sup> century evaluation of lung transplant immunosuppression's effect on survival. *Clin transplant* 2014;28:450-461.

- [32] Lagrange F. Prescription en néphrologie : suivi de greffe rénale. *Le Pharmacien Hospitalier*. 2010;45:200-10.
- [33] Delgado JF, Vaqueriza D, Sanchez V, Escribano P, Ruiz-Cano MJ, Renes E et al. Induction treatment with monoclonal antibodies for heart transplantation. *Transplant Rev*. 2011;25:21-6.
- [34] Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M, Welte T et al. Graft-protective effects of the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after lung transplantation – a propensity score analysis with 23 years of follow-up. *Transplantation* 2011;92:486-92.
- [35] Rostaing L, Kamar N. Le traitement par induction en transplantation rénale. *Abstract Immunol Transplant*. 2010;11:4-6.
- [36] Varnous S. Humoralité et transplantation cardiaque: où en est-on? *Courrier de la transplantation*. 2014; XIV:20-22.
- [37] Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz MD, Budde K, Grinyo J, Bloom R et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation : report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev* 2011;25:58-64.
- [38] Meddispar. Médicaments à dispensation particulière à l'officine. [En ligne]. 2019. [cité le 13 août 2019]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-250-B-100/\(type\)/name/\(value\)/cellcept/\(cip\)/3400935952585#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-250-B-100/(type)/name/(value)/cellcept/(cip)/3400935952585#nav-buttons)
- [39] Cussonneau X, Bolon-Larger M, Prunet-Spano C, Bastien O, Boulieu R. Relationship between MPA free fraction and free MPAG concentrations in heart transplant recipients based on simultaneous HPLC quantification of the target compounds in human plasma. *J Chromatogr B*. 2007;852:674-8.
- [40] Lisik W, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. II. Sirolimus as a less nephrotoxic alternative to calcineurin inhibitors. *Transplant Proc* 2006;38:69-73.
- [41] Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(24):1741-51.
- [42] Vidal 2016. *Le dictionnaire*. 92e éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2016. 3648 p.
- [43] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 11 juin 1998;338(24):1741-51.

[44] Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:943-956.

[45] Jense P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:177-186.

[46] Egan G, Pearson GJ. Non-immunosuppressant medication use in heart transplant patients : A guide for pharmacists. *Pharmacol Amp Pharm*. 2014;05(10):950-8.

[47] Gosmanov AR, Dagogo-Jack S. Predicting, managing and preventing new-onset diabetes after transplantation. *Minerva Endocrinol*. 2012;37(3):233-46.

[48] Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2456-65.

[49] Vaccination info service. Patient transplanté d'organe solide ou en attente de transplantation.[En ligne]. 2018. [cité le 23 sept 2019]. Disponible: <https://professionnels.-vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunode-prime/Patient-transplante>

[50] Centre Hépatobiliaire Paul Brousse . La vie après une Greffe du Foie. [En ligne]. 14 août 2014. [cité le 25 sept 2019]. Disponible: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/transplantation-greffe-foie/apres-la-greffe.html>

[51] Institut Pasteur. Préparer son voyage. [En ligne]. 30 mars 2016 [cité le 25 sept 2019]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/preparer-son-voyage>

[52] L'assurance maladie. Questionnaire d'évaluation de l'observance. [En ligne]. Mai 2016. [cité le 29 septembre 2019]. Disponible: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf)

[53] Kardous S. Elaboration d'outils d'évaluation pédagogiques des compétences sur le traitement des patients greffés cardiaques deux après la transplantation [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard; 2011.

# Annexe 1

## Livret de sécurité alimentaire pour les patients greffés pulmonaires et cardiaques

**Sécurité alimentaire pour greffe pulmonaire et/ou cardiaque**



**Certains aliments peuvent être à l'origine d'infection alimentaire .**

**Compte tenu de votre immunodépression, ces infections peuvent être graves.**

**Voici quelques mesures à appliquer pour réduire les risques :**

Pour toutes informations complémentaires, les diététiciens sont à votre disposition sur les groupements HCL



Ce document est la propriété intellectuelle des Hospices Civils de Lyon. L'appropriation de tout ou partie de ce document doit faire l'objet d'un accord.

## CONSEILS PRATIQUES

### LES RÈGLES D'HYGIÈNES À LA CUISINE, A TABLE, A L'EXTÉRIEUR DE CHEZ VOUS.



**BIEN SE LAVER** : les mains au savon liquide avant chaque repas, avant chaque manipulation d'aliments et après la manipulation d'éléments contaminés (poubelle, produits terreux, emballage en carton ou en bois)

**PRIVILEGIER** : les essuie-mains à usage unique (type sopalin ou torchon propre et sec)

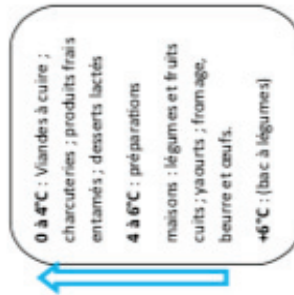
**LAVÉ** : soigneusement vos ustensiles de cuisines, vos plans de travail. Tous les lieux de stockage doivent être propres (four, réserves, placards, micro-onde...)



**ÉVITER** : les ustensiles de cuisine en bois

**NETTOYER et DESINFECTER**: votre réfrigérateur régulièrement avec un produit désinfectant à base de javel ou autres (tous les 15 jours) et profitez-en pour trier les produits périmés

**BIEN RESPECTER** : les zones de température de votre réfrigérateur



**RETIRER** : les emballages cartons ou plastiques avant de ranger les produits.

Attention, les températures peuvent être inversées. Vérifier la répartition de la température de votre réfrigérateur.

« Il y a une diététique de l'esprit,  
et une hygiène de l'âme. »

(Henri Frédéric Amiel)



## INTERACTIONS ALIMENT-MÉDICAMENT

Certains aliments sont interdits car ils modifient l'absorption des anti-rejets :

**Pamplemousse** (tout produit en contenant)



**Tangelos, pomelo, clémenvilla**



**Orange Amère de Séville** (marmelade, confiture, sirop)

**Millepertuis** (tisane, gélules, cosmétiques)



**Carambole** (le plus souvent utilisée en élément décoratif)

**Grenade** (fruit, jus),



**Réglisse** (Antésite®, bonbon, bâton, tisane)

**Racine de ginseng** (boisson énergisante, compléments alimentaires, tisane...)

**A prendre avec précaution:**

**Thé vert et noir**

**Raisin et vin rouge**

Toute préparation de plantes (tisanes, gélules, phytothérapie) :  
demander à votre pharmacien

Toutes ces informations sont données à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité des auteurs.

## CONSEILS PRATIQUES

**LES RÈGLES D'HYGIÈNES À LA CUISINE, A TABLE,**

**A L'EXTÉRIEUR DE CHEZ VOUS.**

**EVITER :**



les produits à la coupe, à l'étale ou en vrac  
les aliments à risque (crudités, mayonnaise, sandwiches, glaces...) trouvés dans les camions ambulants, snacks, fast-food, kebab, cafétérias, restaurants et traiteurs et rester vigilants par rapport à la cuisson des viandes dans ces établissements.

**VERIFIER :**



la présence de l'estampille du service vétérinaire pour les produits issus de la ferme ou du marché

## TRANSPORT, CONSERVATION ET CONDITIONNEMENT

VERIFIER la **date limite de consommation (DLC)** des produits

À CONSULTER EN PRÉSENCE D'UN :  
**26 / 03 / 2015**  
Mettre sur un carton ou un étiquette adhésive

**TERMINER** vos courses par les produits frais puis les produits surgelés et utiliser des **sacs isothermes** ou une **glacière avec des pains de glace** pour le transport.

**VEILLER** à la propreté de tous les contenants réutilisables.

**STOCKER rapidement vos aliments** au congélateur et au réfrigérateur pour respecter la chaîne du froid



**PREFERER les petits conditionnements** ou **les portions individuelles**

**VEILLER** à ne pas mettre en contact les aliments bruts non nettoyés et des aliments prêts à être consommés.

**PLACER** les aliments dans **une boîte fermée hermétiquement**. Si les aliments sont chauds les **refroidir rapidement** en les rangeant directement dans le réfrigérateur.



## POUR RESUMER



**VEILLER** aux règles d'hygiène à domicile et à l'extérieur (mains propres, ustensiles de cuisine et plans de travail nettoyés...)



**BIEN LAVER** les aliments souillés (légumes, fruits)



**BIEN CUIRE** les aliments à risque (viandes, volailles, poissons, œufs, crustacés, fruits de mer et mollusques)



**RESPECTER** la chaîne du froid (pendant le transport et pour la conservation)

## CHOIX DES ALIMENTS

	INTERDIT	AUTORISE
<b>BOISSONS</b>	Boissons issues de machines à jus automatique Boissons lactées non pasteurisées	Toutes les boissons (eau, sirop de fruit, jus de fruits, soda, boissons lactées UHT (ex : Candy up)) Toutes les boissons à base de lait du commerce (emballées hermétiquement) type milk-shake, smoothie à consommer rapidement après préparation
<b>CONDIMENTS ET AUTRES</b>	Les conserves « maison » Condiments, aromates, herbes et cornichons/ olives en vrac	Sel, poivre, aromates, épices à ajouter avant cuisson ou en début de cuisson ou en petit conditionnement Sauce moutarde, mayonnaise, ketchup industrielles Cornichons, olives en petit conditionnement et à consommer rapidement après ouverture Sauces et potages du commerce en boîte ou en sachet

### Cette sécurité alimentaire est à appliquer à VIE.

Après 1 an de greffe, autorisation de consommer :

La charcuterie crue sous vide stérilisée (jambon cru, saucisson sec, rillettes..) ; Les pâtés, rillettes et foies gras sous vide ;  
Le saumon fumé sous vide; les crustacés; les coquillages cuits; les œufs au plats, brouillés

## PREPARATION



### LAVER :

les légumes, les fruits et les herbes aromatiques à l'eau. Si les fruits et légumes sont consommés crus, ajouter du **vinaigre blanc** (à raison de ½ verre de vinaigre pour 1 litre d'eau). Renouveler les lavages jusqu'à l'élimination de toutes traces de saletés.

### DECONGELER :

**toujours les aliments surgelés directement sur le feu, au four à micro-ondes ou au réfrigérateur, jamais à température ambiante.** (Rappel : Ne jamais recongeler un aliment décongelé).



**RECHAUFFER : à une température > 65° et consommer rapidement (48h)** les restes alimentaires (maisons ou industriels). Possibilité de réchauffer au micro-onde en deux temps en mélangeant l'aliment entre deux périodes de chauffe et à puissance maximale.

### UTILISER :

une cloche propre à chaque utilisation du micro-onde.



## CHOIX DES ALIMENTS

	INTERDIT	AUTORISE
	Certains fromages existent au lait cru mais aussi au lait pasteurisé donc vérifiez les étiquetages	
<b>LAIT et PRODUITS LAITIERS</b>	Lait cru et aliment en contenant Lait thermisé et aliment en contenant Lait non pasteurisé Fromages secs au lait cru non cuits (y compris le Roquefort)	Laits et laitages pasteurisés ; stérilisés ; UHT ; fermentés Desserts lactés Fromages secs pasteurisés (au lait de vache ou brebis ou chèvre ; y compris fromages BLEUS) Fromages fondus Fromages secs au lait cru à pâte pressée cuite OU cuits dans une préparation
<b>VIANDE POISSON ŒUFS</b>	V viande saignante ou insuffisamment cuite (tartares, carpaccios...) Kebab (en restauration ambulante) Charcuteries à la coupe et charcuteries crues (jambon cru, saucisson, rillettes...) Poissons et fruits de mer crus et fumés Coquillages et crustacés déjà cuits proposés à l'étalage (bulot, crevette, tourteau...) Les œufs crus ou peu cuits (à la coque, au plat, mollet, brouillés, œufs à la neige) et aliments en contenant	V viande bien cuite à cœur Charcuteries cuites emballées OU à cuire Charcuteries industrielles en conserve (pâté, foie gras) Kebab (en restauration) Tous les poissons frais, surgelés, en conserve ou panés Tous les coquillages, crustacés et fruits de mer surgelés (sautés à la poêle ou cuits au four) Escargots, huîtres et moules CUIITS (jusqu'à ouverture de la coquille) Œufs bien cuits sous toutes ses formes <b>ATTENTION</b> : bien se laver les mains avant et après avoir manipulé les œufs

## CHOIX DES ALIMENTS

	INTERDIT	AUTORISE
<b>LÉGUMES ET FRUITS</b>	Légumes et fruits abîmés La truffe fraîche, champignons crus Fruits secs et oléagineux/à coque en vrac Graines germées crues	Légumes (crus ou à cuire) Champignons cuits, champignons de Paris crus et bien lavés. Tous les fruits (crus, cuits au four ou en compote ou au sirop). Certains fruits crus peuvent être consommés avec la peau lavée (abricot, brugnion, cerises, fraises, framboises) Kiwi si lavé et épluché <b>ATTENTION</b> : se faire éplucher son kiwi Fruits secs et oléagineux en sachet ou en poudre utilisables pour les gâteaux
<b>FÉCULENTS ET PRODUITS CÉRÉALIERS</b>	Céréales en vrac	Tous les pains frais, pains de mie, biscottes ; tous les féculents et produits céréaliers ; pizza
<b>PRODUITS SUCRÉS</b>	Tous les desserts faits avec des œufs crus (ex : œufs à la neige, mousse au chocolat, pâtisserie à base de mousse...) Confiseries en vrac Pâte d'amande maison (blanc d'œuf frais) Crème glacées artisanales Glace italienne, granité des restaurants ambulants	Pâtisseries (sauf celles à base d'œufs crus) consommées le jour de la cuisson Glaces, sorbets Viennoiseries ; biscuits secs Sucre, confiture (dont maison), miel, gelée de fruit (dont maison), chocolat, nutella, céréales Confiseries en sachet Mousse chocolat industrielle Gâteau de riz ou de semoule Crème Mont Blanc en conserve Danette Crème chantilly UHT
<b>MATIÈRES GRASSES</b>	Beurre artisanal Mayonnaise faite maison	Beurre, margarine, crème fraîche Vinaigrette faite maison ou du commerce en petit conditionnement

## Annexe 2

### Livret de sécurité pharmaceutique pour les patients greffés cardiaques

#### Quelques conseils...

- Conserver une **bonne hygiène** au cours de la journée : lavage fréquent de mains...
- Eviter l'**exposition au soleil** pour diminuer les risques de coups de soleil et de cancer de la peau. Se protéger avec des vêtements et de la crème solaire indice 50 toutes les 2h lors de l'exposition.
- **Alimentation** : limiter les apports en sel et en sucre, bien cuire les aliments, bien laver les fruits et légumes... Suivre les conseils de la diététicienne.
- Ne pas prendre de **pamplemousse** car il modifie l'exposition aux immunosuppresseurs et peut provoquer un surdosage. Attention, il peut être présent dans les boissons aux fruits.
- Demander conseils à votre pharmacien si vous voulez prendre une tisane/infusion à base de **plantes** car elles peuvent modifier l'exposition aux immunosuppresseurs. Particulièrement, le **millepertuis** est interdit.
- Consommer l'**alcool** avec modération. Proscrire le **tabac**.
- Eviter les **sports violents** (risque de coups à l'abdomen), éviter les **piscines municipales** la première année post-greffe.
- Eviter la **foule**, les **transports en commun aux heures de pointe**, le contact avec les **animaux** (transmission agents infectieux...) la première année post-greffe.
- **Voyage possible** mais bien penser à avoir **suffisamment de médicament** pour toute la durée du séjour, à toujours avoir une **ordonnance sur soi** et à demander conseil à son médecin concernant la prise des médicaments lors de voyages qui présentent un **décalage horaire**
- **Pas d'automédication** : toujours demander l'avis de son médecin ou pharmacien avant de prendre un médicament sans ordonnance. Proscrire notamment les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (Ibuprofène, Advil®, Nurofen®...) et l'**Aspirine®**. Mais utilisation possible du **Doliprane®**.
- En cas de **fièvre**, consulter un médecin.
- **Toujours avoir sur soi** ses médicaments en cas d'imprévu.
- Utiliser un **pilulier/semainier** pour éviter les oublis. Pour la répartition, il est préférable de découper le blister autour de chaque comprimé (et non pas sortir les comprimés du blister) afin de ne pas altérer le principe actif.
- Utiliser une **alarme** sur le téléphone portable pour éviter les oublis de médicaments.
- Possibilité d'ouvrir un **Dossier Pharmaceutique**. Parlez-en à votre pharmacien d'officine.

## GREFFE CARDIAQUE ET MEDICAMENTS

### A quoi servent les médicaments qui me sont prescrits ?

Notre organisme est protégé au quotidien des infections (bactéries, virus, parasites...) par le **système immunitaire**. Il nous protège également de ce qui est considéré comme étranger à notre corps.

Lors de la greffe cardiaque, un cœur « étranger » à notre propre corps est mis en place dans l'organisme. Sans traitement, nos propres cellules vont alors s'attaquer au « nouveau » cœur et le détruire. C'est ce que l'on appelle le **rejet de greffe**.

C'est donc pour protéger le cœur greffé que des traitements **immunosuppresseurs** sont prescrits, c'est-à-dire qu'ils diminuent les défenses immunitaires.

L'**absence** ou la **mauvaise prise** des immunosuppresseurs peut conduire au **rejet de greffe**. Le **rejet** se soigne mais peut aboutir à une **perte de fonction** plus ou moins complète du greffon.

**Il est très important de prendre correctement ces médicaments.**

Attention ! Le **rejet de greffe** n'intervient pas immédiatement après l'arrêt des traitements. Il ne faut pas croire que l'absence de symptômes suite à l'arrêt du traitement signifie qu'il n'y aura aucune conséquence pour le cœur.

### Comment ces médicaments doivent être pris ?

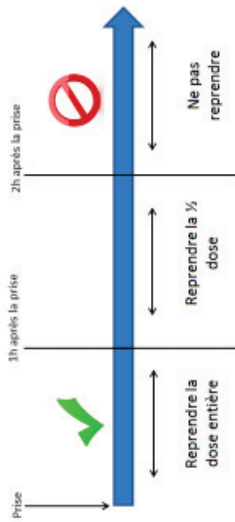
Il s'agit d'un **traitement à vie**. En effet, le traitement doit être pris aussi longtemps que le cœur greffé est dans mon organisme. Même après 10- 20 ans de traitement, le **rejet de greffe** peut se produire à l'arrêt des traitements immunosuppresseurs.

Les médicaments doivent être pris comme indiqué sur mon ordonnance :

- **Tacrolimus (Prograf®)** : 2 prises par jour : **en dehors des repas** : 30 min à 1 h avant (sauf si troubles digestifs), l'important est de toujours le prendre de la même manière à heure régulière.
- **MPA (Cellcept®)** : matin et soir, **en dehors ou pendant les repas**, l'important est de toujours le prendre de la même manière à heure régulière. Privilégier pendant les repas si présence de troubles gastro-intestinaux.
- **Prednisolone (Solupred®)** : **pendant les petits déjeuners** (pour éviter les troubles digestifs), le matin.

## Que faire en cas de vomissements ou d'oubli de prise ?

### Conduite à tenir en cas de vomissements

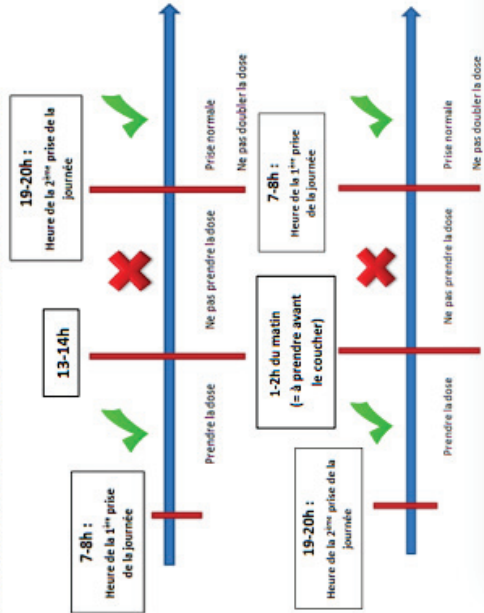


<1h après la prise des médicaments : **reprendre la dose entière**  
Entre 1 et 2h après la prise des médicaments : reprendre la 1/2 dose  
>2h après la prise de médicaments : **ne rien reprendre**

### Oubli de prise

1. Médicament à 1 prises par jour (Solupred<sup>®</sup>) : si oublié le matin, à prendre dans la journée

2. Médicament à 2 prises par jour : Adoport, Myfortic; délai de 6h



### A quoi servent les traitements adjuvants ?

D'autres traitements sont prescrits en plus des immunosuppresseurs. On les appelle **traitements adjuvants**.

- Préventions des infections : comme leur nom l'indique, les immunosuppresseurs diminuent les défenses immunitaires. Il y a donc des risques d'infections, qui peuvent être limités par l'administration d'**anti-infectieux** (Cotrimoxazole **Bactrim<sup>®</sup>**, Amphotéricine B **Fungizone<sup>®</sup>**, Valganciclovir **Rovacyte<sup>®</sup>**). Les durées de traitement sont variables selon le patient (à définir avec le médecin).
- Prévention de l'ulcère : les médicaments peuvent augmenter l'acidité de l'estomac, ce qui se traduit par des maux de ventre. On peut alors prescrire des **anti-acides** (par exemple : Inexium<sup>®</sup>, Eupantol<sup>®</sup> ...)
- Traitement de l'hypertension artérielle, par des **antihypertenseurs**

### A propos des effets indésirables ...

Les effets indésirables sont nombreux. En cas de survenue, **n'arrêtez pas votre traitement vous-même** mais parlez-en à votre médecin ou pharmacien pour qu'il trouve une solution.

### A quoi sert la surveillance biologique ?

Votre médecin peut demander un dosage de la concentration sanguine de vos médicaments, afin de vérifier que le traitement est à la bonne posologie :

- Sous dosage : risque de rejet de greffe
  - Sur dosage : risque accru d'effets indésirables
- Régulièrement, la posologie de certains médicaments est adaptée selon ces dosages.

Secrétariat transplantation (hôpital cardiologique) : 04 72 35 72 64 ou 04 72 35 79 94  
Service infirmier (Urgence uniquement) : 04 72 35 76 93  
Secrétariat pharmacie (hôpital cardiologique) : 04 72 35 72 45



Hospices Civils de Lyon  
Septembre 2017

Rédaction : Emma Gouffaro (externe pharmacie)  
Validation : Dr Bolsommat (médecin), Dr Bolon-Larger (pharmacien)

## Annexe 3

### Trame d'entretien pharmaceutique du GHE 2019

#### Entretiens Immunosuppresseurs

##### Présentation

Objectifs : reconnaître les médicaments et les utiliser en toute sécurité

- Médicaments concernant la greffe
- Règles ~~hygiéno~~ diététiques
- Plan de prise

##### Connaissance du patient et ses Représentations

- Où habitez-vous ?
- Quelle est votre formation / travail ?
- Quelles sont les informations que vous avez sur les médicaments de la greffe ?
- Pour vous, qu'est ce qu'est le rejet de greffe ?
- Pour vous, est ce qu'un rejet est grave ?
- Voulez vous que je vous explique ce qu'est un rejet ?
  - Phénomène naturel
  - Phénomène silencieux, lent. Au début, on ne sent rien
  - On sait arrêter un rejet
  - Consultations régulières pour vérifier, diagnostiquer et traiter le rejet
- Plus le temps passe, moins on a de risque de faire un rejet...mais le risque existe toujours. Le traitement va évoluer mais traitement anti rejet à vie.

##### Informations sur les Médicaments

- Au début, tout le monde a quasiment le même traitement, médicaments efficaces, que l'on connaît bien.
- ~~Prograf~~ : A jeun pour améliorer l'absorption, à 12 heures d'intervalles (entre 11h et 13h), adaptation des posologies après dosage sanguin
- ~~Néoral~~ : à 12 heures d'intervalle. Adaptation des posologies après dosage sanguin
- ~~Solupred~~ : Pendant le repas. Posologies vont diminuer.
- ~~Cellecept~~, à heure fixe
- Individualisation du traitement et des posologies. Objectif : déterminer la posologie minimale efficace.

- Effets indésirables : Vous ne pouvez pas décider par vous-même d'arrêter un médicament
- Traitement adjuvant anti infectieux : anti bactérien, anti parasitaire, antiviral et antifongique pendant plusieurs mois
- Autres traitements : calcium, ~~pravastatine, pantoprazole~~ + ceux particuliers du patient
- Cela vous paraît faisable à la maison ?
- Evaluation de l'observance. Alarme sur téléphone.
- Conduite à tenir en cas d'oubli.

#### Règles ~~hygiéno~~ diététiques

- Boire beaucoup pour protéger les reins (sauf si en restriction ~~hydrique~~...)
- Pas de jus de pamplemousse
- Utilisation de plante ? Pas de millepertuis (risque interaction) ou plante qui stimule l'immunité.
- Que prenez-vous quand vous avez mal ? paracétamol OK.
- Eviter coup de soleil. Risque cancer de la peau. Voir un dermato une fois par an. Mettre de l'écran total
- Attention aux infections, présence d'un animal ?
- Conduite à tenir en cas de diarrhées
- Piscine

#### Aspects pratiques

- Aller toujours dans la même officine (pour éviter IAM)
  - Avoir une photocopie de l'ordonnance sur soi
  - Avoir 24 heures de traitement sur soi
  - Montrer son ordonnance à tous les professionnels de santé
  - Achat de médicaments sur internet ?
  - Ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits
  - Se procurer un semainier
  - Génériques
- DP

#### Plan de prise réalisé par le patient



## Annexe 4

### Plan de prise

**PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS : ceci n'est pas une ordonnance et est susceptible d'évoluer**

	NOM Prénom	Date de l'entretien	A quoi ça sert...			
			Petit déjeuner .... h	Déjeuner .... h	Dîner .... h	Coucher .... h
 Vos médicaments						
<b>PROGRAF</b> (tacrolimus)	ANTI REJET ( immuno-suppresseur)					
<b>CELLCEPT</b>	ANTI REJET ( immuno-suppresseur)					
<b>SOLUPRED</b> (prednisolone)	ANTI REJET (corticoïdes)					
<b>ROVALCYTE</b>	ANTI VIRAL (CMV)					
<b>BACTRIM</b>	Contre la toxoplasmose et le pneumocystis					
<b>PRAVASTATINE</b>	Protection du greffon					
<b>PANTOPRAZOLE</b>	Protecteur gastrique					
<b>CALCIUM Vit D3</b>	Prévention de l'ostéoporose					
<b>LASILIX</b>	Contre les œdèmes					

## Annexe 5

### Questionnaire observance de la sécurité sociale

#### Questionnaire d'évaluation de l'observance

##### ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : ..... Date : ... / ... / ...

**oui non**

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>2</b> Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>3</b> Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>4</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>5</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>6</b> Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

**Source** : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

La santé progresse avec vous



## Annexe 6

### Guide d'entretien semi-dirigé

#### GUIDE D'ENTRETIEN SEMI-DIRIGÉ

Transplantation cardiaque GHE – Service pharmaceutique

##### 1. *Présentation & Objectifs*

- Reconnaître les médicaments et les utiliser en toute sécurité
- Présenter les médicaments concernant la greffe, indispensables pour que l'organisme accepte le greffon
- Rappeler les règles hygiéno-diététiques
- Rédiger un plan de prise
- Durée : environ 30 minutes

##### 2. *Connaissance du patient et ses représentations*

- Où habitez-vous ? Est-ce que vous vivez seul ?
- Quelle est votre formation / travail ?
- Quels événements vous ont conduit à être greffé ?
- Quelles sont les informations que vous avez sur les médicaments de la greffe (rôle, mode d'action) ?
- Pour vous, qu'est-ce qu'un rejet de greffe ? Est-ce qu'un rejet est grave ?
- Voulez-vous que je vous explique ce qu'est un rejet ?

-> *Phénomène naturel, silencieux et lent. Au début, on ne sent rien. Consultations régulières pour vérifier, diagnostiquer et traiter le rejet car ils existe des traitements. Plus le temps passe, moins le risque de rejet est important mais il sera toujours présent.*

- Le rejet est lié au système immunitaire. Qu'est ce que cela évoque pour vous ?

-> *Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes qui permet au corps de se défendre contre les éléments extérieurs (bactéries, virus) et de les repousser. De la même façon, le système immunitaire va reconnaître votre nouveau cœur comme un élément extérieur et va chercher à l'éliminer. C'est pour cela que vous ~~soit~~ prescrit des immunosuppresseurs, afin de contrôler vos défenses et d'éviter le rejet.*

##### 3. *Informations sur les Médicaments*

- Au départ, même prise en charge médicamenteuse pour tous (traitements efficaces, que l'on connaît bien)
- Personnalisation des traitements, avec diminution des doses si possible. Le but étant de d'avoir la dose minimale efficace qui sera poursuivie à vie.
- Les prises de sang régulières permettent de doser ces concentrations et d'adapter les dosages.
- Les médicaments antirejets augmentent les risques d'infections. Pour ces raisons, il est nécessaire d'avoir une protection anti-infectieuse.
- Présentation de l'ensemble des traitements immunosuppresseurs, anti-infectieux et adjuvants (avec les boites si possible) : indication, modalité de prise, effets indésirables principaux (digestifs, photosensibilisation *etc*)
- Attention aux règles spécifiques d'administration (tacrolimus à jeun et 12h entre 2 prises, corticoïde le matin pendant repas, ciclosporine 12h entre 2 prises, mycophénolate à heure fixe).
- Effets indésirables: ne jamais arrêter son traitement, contacter son médecin et son pharmacien.

## GUIDE D'ENTRETIEN SEMI-DIRIGÉ

### Transplantation cardiaque GHE – Service pharmaceutique

- Conduite à tenir en cas d'oubli (règle des 6h), ne pas doubler les doses.
- Si oubli une fois, pas de panique ! **Faire récapituler le patient !**
  
- Cela vous paraît faisable à la maison ?  
*Évaluer les difficultés éventuelles du patient*

#### 4. Règles hygiéno-diététiques et automédication

##### a. Règles hygiéno-diététiques

- Boire beaucoup pour protéger les reins
- Attention, certains aliments sont contre-indiqués avec les traitements (pamplemousse, millepertuis). Détails lors entretien nutritionnels.
- Alimentation : cuisson des aliments, lavage des fruits, légumes et ustensiles
- Éviter coup de soleil. Risque cancer de la peau. Voir un dermato une fois par an. Mettre de l'écran total.
- Distances avec les animaux domestiques
- Éviter la foule et la piscine (au moins la première année)
- Reprendre une activité physique adaptée (marche à pied)

##### b. Automédication

- En cas de douleurs, maux de tête : paracétamol (aucun AINS)
- En cas de diarrhées : SMECTA® à distance des autres traitements
- Aucun autre médicament (y compris à base de plantes) sans avis du pharmacien

#### 5. Aspects pratiques

- Limiter le risque infectieux (ne pas être au contact de gens malade)
- Prévenir le médecin en cas de : douleurs au niveau du greffon, fièvre, œdèmes, vertiges, nausées/diarrhées,
- Aller toujours dans la même officine (pour éviter IAM)
- Toujours avoir une photocopie de l'ordonnance sur soi
- Prévenir tous les professionnels de santé
- Aucun achat de médicaments sur internet
- Ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits
- Se procurer un semainier
- Générique OK sur tout sauf mention contraire (immunosuppresseurs)
- Expliquer l'intérêt du DP / DMP, demander à son pharmacien d'en ouvrir un
- Prévoir les médicaments nécessaires en cas de vacances (éviter les voyages la première année)
- **Plan de prise réalisé par le patient, adapté à son mode vie**

#### 6. Temps de parole et de réponse aux questions du patient

#### 7. Remise des documents (brochures, plan de prise)

#### 8. Courrier de suivi à la pharmacie du patient

**L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.**

**L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.**

**BICHON Hubert**

Évaluation des connaissances et compétences thérapeutiques des patients transplantés cardiaques.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 141 p.

**Résumé**

L'alloréactivité est un obstacle majeur au succès de la transplantation à long terme. Bien qu'elles soient de plus en plus performantes, les thérapeutiques mises en place pour éviter le rejet du greffon restent complexes et non dénuées d'effets indésirables. L'absence d'adhésion et l'inobservance médicamenteuse sont des causes majeures d'échecs thérapeutiques menant à la perte du greffon. Elles représentent donc un des piliers essentiels de la prise en charge des patients.

Depuis leur mise en place en 2015, l'efficacité et la pertinence des entretiens pharmaceutiques n'avaient encore pas été étudiées au sein du service de transplantation cardiaque de l'hôpital Louis Pradel. Cette étude permet de mettre en évidence les bénéfices de ces entretiens sur la compréhension, les connaissances et les compétences des patients. En effet, un patient greffé n'ayant pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique mettra en moyenne une dizaine d'années avant d'atteindre son niveau culminant de compétences et de maîtrise de ses traitements, et qui restera significativement moindre que celui d'un patient éduqué avant sa sortie d'hospitalisation.

Au sein du service de transplantation cardiaque de l'hôpital Lyon Est, à défaut d'un programme d'éducation thérapeutique complet, des actions éducatives sont organisées tout au long du séjour du patient greffé cardiaque. Cette démarche s'inscrit dans un processus d'empowerment du patient qui l'implique dans sa prise en charge afin de faciliter son autonomisation et sa sortie d'hospitalisation.

Les objectifs de cette étude sont multiples. Elle permet d'abord d'apprécier le niveau de connaissances et compétences des patients transplantés dans l'ensemble de la cohorte. Puis, dans un second temps, de confronter les résultats entre la cohorte des patients éduqués et celle des patients non éduqués. De plus, ce travail permet d'objectiver l'acquisition progressive de connaissances des patients au fil du temps, mettant en avant l'importance du lien ville-hôpital avec les médecins généralistes, les pharmaciens de ville et lors des consultations de suivi.

In fine, cette étude a permis d'identifier les difficultés actuelles des patients afin d'actualiser les outils et les pratiques au sein du service, notamment à travers la révision du guide d'entretien pharmaceutique.

**MOTS CLÉS**

Transplantation cardiaque  
Entretien pharmaceutique  
Évaluation des compétences  
Immunosuppresseurs

**JURY**

Pr BOULIEU Roselyne (PU-PH)  
Dr BOLON-LARGER Magali (MCU-PH)  
Dr BREANT Valentine (PU)

**DATE DE LA SOUTENANCE**

Vendredi 26 Juin 2020

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

Palais Pharos III • 22, Rue Victorien Sardou – 69007 LYON