

Le pharmacien acteur du lien ville-hôpital dans le parcours de soins du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) : conciliation des traitements médicamenteux, enquête auprès des pharmaciens et diffusion de fiches conseil

Julia Marchetti

▶ **To cite this version:**

Julia Marchetti. Le pharmacien acteur du lien ville-hôpital dans le parcours de soins du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) : conciliation des traitements médicamenteux, enquête auprès des pharmaciens et diffusion de fiches conseil. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03371160

HAL Id: dumas-03371160

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371160

Submitted on 8 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 25 Juin 2021

Par

Mlle MARCHETTI Julia

Née le 8 Janvier 1995 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE PHARMACIEN ACTEUR DU LIEN VILLE-HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT PEDIATRIQUE TRANSPLANTE D'ORGANE(S) SOLIDE(S) :

conciliation des traitements médicamenteux, enquête auprès des pharmaciens et diffusion de fiches conseil

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Madame le Docteur Héloïse CAPELLE
Madame le Docteur Régine MESSIKIAN

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Stéphane Honoré,

Je tiens à vous remercier de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et ainsi évaluer mon travail.

A Madame le docteur Héloïse Capelle,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de la réflexion, de la réalisation et de la rédaction de cette thèse.

A Madame le docteur Régine Messikian,

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille, vos encouragements et votre bienveillance tout au long de ces années parfois difficiles, éprouvantes.

A mes grands-parents,

Merci pour votre soutien inconditionnel, j'espère que ce travail vous rendra fiers et heureux.

A mes sœurs,

Merci d'avoir toujours cru en moi. Vous avez toujours été présentes quand il le fallait, toujours de bon conseil. Je vous souhaite le meilleur et bien plus encore.

A mes amies, Camille et Manon,

Merci de m'avoir accompagnée depuis tant d'années, d'avoir toujours été présentes, à nos repas, nos après-midi révision. Nous nous sommes toujours soutenues dans les bons moments comme dans les mauvais. Encore de longues années devant nous, de moments à partager, de réussites à fêter. Je vous aime

A mes amies, Lucile, Manon, Orianne, Samantha,

Merci pour tout, votre présence, vos conseils. Ces années vécues ont été exceptionnelles, riche en émotion, nos soirées, nos week-ends, nos vacances. Je peux dire aujourd'hui que vous rencontrer m'a apporté énormément de choses. De nombreux autres moments nous attendent, ce n'est que le début.

Table des matières

Liste des abréviations ***16***

Liste des tableaux ***17***

Liste des figures ***18***

PARTIE 1 : La transplantation d'organe(s) solide(s) en pédiatrie ***21***

1. Généralités 21

1.1 La transplantation rénale en pédiatrie 21

1.1.1 Chiffres clés 21

1.1.2 Indications 21

1.2 La transplantation hépatique en pédiatrie 23

1.2.1 Chiffres clés 23

1.2.2 Indications 24

1.2.2.1 Maladies cholestatiques chroniques 24

1.2.2.2 Hépatite fulminante 24

1.2.2.3 Maladies héréditaires du métabolisme 24

1.3 La transplantation cardiaque en pédiatrie 25

1.3.1 Chiffres clés 25

1.3.2 Indications 25

1.3.2.1 Cardiomyopathies 25

1.3.2.2 Cardiopathies congénitales 25

1.4 La transplantation pulmonaire en pédiatrie 25

1.4.1 Chiffres clés 26

1.4.2 Indications 26

1.5 Autre(s) type(s) de transplantation(s) en pédiatrie 26

1.5.1 Chiffres clés 26

1.5.2 Indications 26

2. Aspects médicaux légaux 27

2.1 Bilan pré-greffe 27

2.2 Les différents donneurs 28

2.2.1 Le consentement 28

2.2.2 Donneur décédé 28

2.2.3 Donneur vivant 28

2.3 Règles d'attribution 29

2.3.1 Attribution des greffons et priorité 29

2.3.1.1 Transplantation thoracique 29

2.3.1.2 Transplantation hépatique 29

2.3.1.3 Transplantation rénale 30
2.3.2 Typage HLA 30
2.3.3 Transplantation ABO incompatible 30
2.3.4 Test cross match 31
3. Les complications potentielles 32
3.1 Risques de rejet 32
3.1.1 Rejet hyper-aigu humoral 32
3.1.2 Rejet aigu 32
3.1.2.1 Rejet aigu cellulaire 32
3.1.2.2 Rejet aigu humoral 33
3.1.3 Rejet chronique 33
3.2 Complications chirurgicales 33
3.2.1 Dysfonctionnement primaire du greffon 33
3.2.2 Complications spécifiques selon l'organe transplanté 34
3.2.2.1 Complications liées à la transplantation rénale 34
3.2.2.2 Complications liées à la transplantation hépatique 34
3.2.2.3 Complications liées à la transplantation pulmonaire 35
3.2.2.4 Complications liées à la transplantation cardiaque 35
3.3 Risques infectieux 36
3.3.1 Premier mois 36
3.3.2 Du second au sixième mois 37
3.3.2.1 Infections d'origine virale 37
3.3.2.2 Infections fongiques 37
3.3.3 Au long cours 37
3.4 Complications métaboliques et cardiovasculaires 38
3.4.1 Hypertension artérielle 38
3.4.1.1 Généralités 38
3.4.1.2 La prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) 38
3.4.2 Dyslipidémie 40
3.4.2.1 Généralités 40
3.4.2.2 La prise en charge des dyslipidémies 40
3.4.3 Diabète de novo 41
3.4.3.1 Généralités 41
3.4.3.2 La prise en charge du diabète post-transplantation 41
3.4.4 Insuffisance rénale chronique 42
3.5 Complications néoplasiques 42
3.5.1 Cancers solides 42
3.5.2 Syndromes lymphoprolifératifs 43
3.5.3 Cancers cutanés 43

3.6 Complications osseuses 44
3.6.1 Ostéopénie et ostéoporose 44
3.6.2 Ostéonécrose 45
3.7 La vaccination et la transplantation 45
3.7.1 Particularités avant la greffe 45
3.7.2 Particularités après la greffe 45
3.7.3 Particularités pour l'entourage 47

4. Prise en charge médicamenteuse des patients pédiatriques après la transplantation d'organe(s) solide(s) 48

4.1 Généralités 48
4.1.1 Contexte pédiatrique 48
4.1.1.1 L'absorption des médicaments 48
4.1.1.2 La distribution des médicaments 49
4.1.1.3 Le métabolisme des médicaments 49
4.1.1.4 L'élimination des médicaments 49
4.1.2 L'immunosuppression 50
4.2 Traitement immunosuppresseur d'induction 51
4.2.1 Thymoglobuline® 51
4.2.2 Simulect®-Basiliximab 52
4.3 Traitement immunosuppresseur d'entretien 52
4.3.1 Inhibiteurs de la calcineurine 53
4.3.1.1 Ciclosporine-Néoral® 53
4.3.1.2 Tacrolimus - Modigraf®, Prograf®, Advagraf® 58
4.3.2 Inhibiteur de la prolifération lymphocytaire 64
4.3.2.1 Azathioprine - Imurel® 64
4.3.2.2 Mycophénolate mofétil- Cellcept® 67
4.3.3 Les inhibiteurs de mTor 72
4.4 Les corticoïdes 75
4.4.1 Généralités 75
4.4.2 Méthylprednisolone - Solumédrol® 78
4.4.3 Prednisone - Cortancyl® 80
4.4.4 Prednisolone - Solupred® 81
4.4.5 Conclusion des corticoïdes 83
4.5 Traitement anti-infectieux 84
4.5.1 Traitement et prophylaxie anti-microbienne 84
4.6 Traitement et prophylaxie antivirale 90
4.6.1 Valganciclovir-Rovalcyte® 90
4.6.2 Valaciclovir-Zelitrex® 93
4.6.3 Ganciclovir – Cymevan® 96
4.7 Traitement et prophylaxie antifongique 99

4.7.1 Fluconazole-Triflucan® ... 99
4.7.2 Voriconazole – Vfend® ... 103
4.7.3 Amphotéricine B – Fungizone® ... 108
4.7.4 Caspofungine – Cancidas® ... 110

Partie 2 : La conciliation médicamenteuse en pédiatrie ... 113

1. Généralités ... 113

1.1 La problématique ... 113
1.1.1 Définition - Contexte ... 113
1.1.2 Les différents types de conciliation médicamenteuse ... 113
1.1.2.1 La conciliation médicamenteuse proactive ... 113
1.1.2.2 La conciliation médicamenteuse rétroactive ... 113
1.1.3 La conciliation des traitements médicamenteux intégrée aux activités de la pharmacie clinique 114
1.2 Démarche globale ... 114
1.2.1 A l'admission ... 114
1.2.1.1 Recueil des traitements du patient ... 114
1.2.1.2 Réalisation du Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) ... 115
1.2.1.3 Comparaison avec l'Ordonnance Médicamenteuse à l'Admission (OMA) ... 115
1.2.1.4 Mise en évidence des divergences et actualisation de la prescription ... 115
1.2.1.5 Partager et exploiter le bilan médicamenteux ... 116
1.2.2 A la sortie ... 116
1.3 Les objectifs et bénéfices attendus ... 117
La conciliation médicamenteuse a pour but (82): ... 117

2. Application à la population pédiatrique transplantée d'organe(s) solide(s) ... 117

2.1 Introduction ... 117
2.1.1 Présentation de notre établissement ... 117
2.1.2 Contexte ... 118
2.1.3 Objectif ... 118
2.2 Matériel et méthode ... 119
2.3 Résultats ... 119
2.4 Discussion ... 122
2.5 Conclusion ... 123

Partie 3 : Lien ville-hôpital dans le parcours de soin du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) ... 124

1. Actualités et contexte réglementaire ... 124

1.1 Développement du lien ville-hôpital ... 124
1.2 Nouvelles missions de la pharmacie clinique à l'officine ... 126

2. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin..... 128
2.1 Prise en charge médicamenteuse..... 128
2.1.1 Rôle du pharmacien lors de la dispensation du traitement..... 128
2.1.2 L'observance..... 129
2.2 La vaccination..... 130
2.3 L'alimentation..... 130
2.4 L'exposition au soleil..... 132
2.5 L'automédication..... 132
2.5.1 Traitement de la douleur et de la fièvre..... 132
2.5.2 Traitement de la diarrhée et des vomissements..... 133
2.5.3 La phytothérapie..... 134
2.5.4 Autres : hygiène bucco-dentaire..... 136
Il faut également tenir compte que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués après la transplantation (Advil®, Nurofen®) souvent conseillés lors de douleurs dentaires. 136
3. Enquête qualitative auprès de plusieurs pharmacies d'officine amenées à prendre en charge les patients pédiatriques transplantés d'organe(s) solide(s)..... 137
3.1 Introduction et objectifs..... 137
3.2 Matériel et méthode..... 137
3.3 Résultats..... 138
3.4 Discussion..... 143
3.5 Conclusion à propos de notre enquête..... 144
CONCLUSION..... 145

Liste des abréviations

ATC : Anatomical therapeutic chemical

BCG :

BMO : bilan médicamenteux optimisé

CEC : circulation extra-corporelle

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DFG : débit de filtration glomérulaire

DI : divergence intentionnelle

DNI : divergence non intentionnelle

EBV: Epstein bar virus

EI : effet indésirable

EM : erreur médicamenteuse

HAS : haute autorité de santé

HLA: human leucocyte antigen

IgG : immunoglobuline de type G

IgM : immunoglobuline de type M

IRM : imagerie par résonnance magnétique

OMA : ordonnance médicamenteuse à l'admission

PUI : pharmacie à usage intérieur

ROR : rubéole-oreillon-rougeole

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de l'hypertension artérielle en fonction de l'organe transplanté et du temps 38
Tableau 2 : Les différents effets indésirables de la ciclosporine 55
Tableau 3 : Associations entre la ciclosporine et des médicaments entrainant une augmentation la concentration en ciclosporine 56
Tableau 4 : les différentes posologies du tacrolimus en fonction de la spécialité 59
Tableau 5 : Les différents effets indésirables du tacrolimus 61
Tableau 6 : Les différents effets indésirables de l'azathioprine 66
Tableau 7 : Posologie du mycophénolate mofétil en fonction de la forme pharmaceutique 68
Tableau 8 : Les différents effets indésirables du mycophénolate mofétil 70
Tableau 9 : les différents effets indésirables des inhibiteurs de mTor (Sirolimus et évérolimus) 74
Tableau 10 : Les différents effets indésirables de la méthylprednisolone 79
Tableau 11 : Les différentes posologies pédiatriques pour la prednisone 80
Tableau 12 : Les effets indésirables de la prednisone 81
Tableau 13 : Les différentes posologies de la prednisolone 82
Tableau 14 : Les différents effets indésirables de la prednisolone 83
Tableau 15 : Les différents schémas thérapeutiques concernant le Sulfamethoxazole/Triméthoprime 87
Tableau 16 : Les différents effets indésirables du Sulfamethoxazole/Triméthoprime 88
Tableau 17 : les différents effets indésirables du valganciclovir 92
Tableau 18 : Les schémas thérapeutiques du valaciclovir 95
Tableau 19 : les différents effets indésirables du valaciclovir 95
Tableau 20 : Les différents effets indésirables du ganciclovir 98
Tableau 21 : Les différents schémas thérapeutiques du fluconazole en fonction de l'âge 101
Tableau 22 : Les différents types d'effets indésirables du fluconazole 102
Tableau 23 : Les différents schémas thérapeutiques du voriconazole 105
Tableau 24 : Les différents effets indésirables du voriconazole 106
Tableau 25 : les effets indésirables de l'amphotéricine B 109
Tableau 26 : Les effets indésirables pédiatriques de la caspofungine 111

Liste des figures

Figure 1 : Évolution de la nature du risque infectieux après la transplantation (29) 36
Figure 2 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (48) 50
Figure 3 : Organe(s) transplanté(s) 119
Figure 4 : Présence de divergence 120
Figure 5 : Proportion de divergences intentionnelles et non intentionnelles 121
Figure 6 : Types de divergences non intentionnelles retrouvés 121
Figure 7 : Les immunosuppresseurs prescrits 138
Figure 8 : Les associations d'immunosuppresseur prescrites 139
Figure 9 : Localisation des pharmacies d'officine 140
Figure 10 : Situation géographique des pharmacies d'officine 141

Liste des annexes

Annexe 1 : L'enquête officinale 147
Annexe 2 : Fiche conseil médicament concernant le tacrolimus 148
Annexe 3 : Fiche conseil médicament concernant le mycophénolate mofétil 149
Annexe 4 : Fiche conseil médicament concernant la ciclosporine 150
Annexe 5 : Fiche conseil médicament concernant l'azathioprine 151
Annexe 6 *: Fiche conseil médicament concernant le sirolimus et l'évérolimus* 151
Annexe 7 : Fiche récapitulatif sur la vaccination en transplantation 153

PREAMBULE

L'écriture de cette thèse sur la transplantation pédiatrique et le rôle du pharmacien dans le parcours de soin du patient est venue suite à mon stage hospitalier réalisé lors de ma cinquième année hospitalo-universitaire de pharmacie dans le service de pédiatrie multidisciplinaire.

Le constat de l'apparition de nombreuses comorbidités, liées à la complexité du traitement immunosuppresseur, lors de plusieurs hospitalisations pour ces patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide m'a fait réaliser qu'un accompagnement par le pharmacien était aussi important à l'hôpital qu'en ville.

Tout d'abord, participer à la réalisation de la conciliation médicamenteuse dans le service de pédiatrie multidisciplinaire m'a donc permis d'étudier les divergences de traitement entre celui mis en place en ville et celui mis en place à l'hôpital.
Les résultats obtenus m'ont conforté dans l'idée qu'un accompagnement par le pharmacien était important et primordial afin de sécuriser et d'améliorer la prise en charge globale du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s).

Pour faciliter cet accompagnement en ville, j'ai rédigé en collaboration avec les spécialistes du service ainsi qu'avec une pharmacienne hospitalière, des fiches conseil sur les médicaments destinés aux pharmaciens d'officine. J'ai également réalisé une étude directement à l'officine à l'aide d'un questionnaire. Ce questionnaire m'a permis d'établir que le pharmacien d'officine est un acteur du parcours de soin du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s).

PARTIE 1 : La transplantation d'organe(s) solide(s) en pédiatrie

1. Généralités

La transplantation d'organe(s) solide(s) en pédiatrie se développe d'année en année. La prise en charge des receveurs pédiatriques a fait de net progrès avec les années. Ce progrès se visualise grâce à l'augmentation de la survie de l'enfant et du greffon.
En effet, les enfants reçoivent des greffons de sujets jeunes et dans des délais brefs. En moyenne, les patients pédiatriques restent huit mois sur la liste d'attente.
Selon l'agence de biomédecine : en 2018, 236 enfants ont bénéficié d'une transplantation d'organe(s) solide(s) dont 34 issues de donneurs vivants et en 2019, 295 enfants étaient encore inscrits sur la liste d'attente en France. (1)
Nous notons que les greffes rénales pédiatriques sont les greffes les plus souvent réalisées ainsi que les greffes hépatiques.

1.1 La transplantation rénale en pédiatrie

1.1.1 Chiffres clés

En France, en 2018, 108 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale dont 22 issus de donneur vivant.
Au 1er janvier 2019, 211 patients étaient toujours sur la liste d'attente contre 228 au 1er Janvier 2018. (1)

1.1.2 Indications

La transplantation rénale pédiatrique est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. (2) Elle doit être réalisée si possible de manière préemptive afin d'éviter des conséquences sur le développement physique et psychomoteur de l'enfant. (3)
En effet, les conséquences de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant sont nombreuses :

- Déséquilibres hydro-électrolytiques
- Anémie
- Ostéodystrophie rénale
- Retard statural qui peut être d'autant plus important que l'insuffisance rénale est précoce

La difficulté du diagnostic de l'insuffisance rénale chronique est due au fait que les symptômes restent peu spécifiques : asthénie, pâleur, amaigrissement, nausées, syndrome polyuro-polydipsique. Chez les nourrissons, nous pouvons observer un refus du biberon, absence de prise de poids, vomissements.

Au niveau biologique, les valeurs de la créatinine varient en fonction de l'âge. La créatinine plasmatique est de 20 à 40 µmol/L jusqu'au 12 mois de l'enfant puis elle passe entre 35 et 50 µmol/L jusqu'à 6 ans puis entre 50 et 60 µmol/L jusqu'à l'âge de 16 ans. Il faut donc tenir compte de l'âge de l'enfant pour analyser ces valeurs.

De même le débit de filtration glomérulaire moyen varie selon l'âge de l'enfant :

- 1ère semaine : 41+/- 15 mL/min/1,73 m^2
- Entre 2 et 8èmes semaines : 66 +/- 25 mL/min/1,73 m^2
- Entre 2 mois et 2 ans : 96 +/- 22 mL/min/1,73 m^2
- Entre 2 et 12 ans : 133 +/- 27 mL/min/1,73 m^2
- Entre 13 et 21 ans :

Pour les garçons : 140 +/- 30 mL/min/1,73 m^2

Pour les filles : 126 +/- 22 mL/min/1,73 m^2

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est de 6 à 22 par million d'habitants par an. Elle se définit à l'aide de marqueurs d'atteinte rénale, qui peuvent être tout d'abord des anomalies morphologiques, histologiques ou biologiques. De plus, elle est classée en plusieurs stades de sévérité croissante selon le niveau de débit de filtration glomérulaire et la valeur de la protéinurie.

- Le stade 1 est défini comme une situation de réduction néphrotique sans modification du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)
- Le stade 2 n'est pas encore considéré comme une insuffisance rénale mais comme un niveau anormalement bas du DFG
- Les stades 3, 4 et 5 correspondent à une insuffisance rénale chronique avec un retentissement biologique nécessitant un traitement conservateur associé à un traitement néphro-protecteur

L'insuffisance rénale chronique terminale chez l'enfant est définie lorsque le DFG est inférieur à 5 mL/min/1,73m^2.

De plus en pédiatrie, les stades 3,4 et 4 exposent les patients à un risque d'insuffisance rénale chronique terminale puis à la nécessité d'un traitement de substitution correspondant à la dialyse puis à la greffe rénale.

Plusieurs étiologies peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale. Celles-ci sont en grande partie d'origine constitutionnelle :

- Malformations congénitales : uropathies obstructives et de reflux, hypoplasies et dysplasies rénales (30%)
- Maladies rénales : maladies héréditaires, néphropathies glomérulaires acquise (syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant) et interstitielles, glomérulonéphrites (60%)
- Inconnues (10%)

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique est multidisciplinaire et le traitement conservateur est privilégié en attendant une transplantation rénale préemptive si cela est possible c'est à dire avant la nécessité d'épuration extrarénale (dialyse). (4)

1.2 La transplantation hépatique en pédiatrie

La transplantation hépatique pédiatrique est une intervention lourde durant entre 8 et 14 heures, permettant de remplacer un foie malade par un foie sain lorsque le foie n'est plus fonctionnel mais elle peut entrainer des complications mortelles notamment vasculaires et biliaires après la transplantation. Elle est réalisée dans la majorité des cas avec le lobe gauche du foie du donneur (soit donneur cadavérique soit donneur vivant), généralement l'un des deux parents. Si le donneur est vivant, le prélèvement se fera sur le lobe gauche à hauteur de 20%. Malgré les complications, cette transplantation offre un espoir de survie et une qualité de vie globalement satisfaisante. (5)

1.2.1 Chiffres clés

En 2018, en France, 88 enfants ont subi une transplantation dont 15 greffes avec donneur vivant soit environ 8% du nombre total de transplantations hépatiques en France.
Au 1er Janvier 2019, 59 enfants restaient sur la liste d'attente.(1)

1.2.2 Indications

La transplantation hépatique pédiatrique présente des indications spécifiques dues au jeune âge des enfants notamment (médiane de 2 ans environs au moment de la greffe). (5)

1.2.2.1 Maladies cholestatiques chroniques

La principale indication de greffe hépatique chez l'enfant est l'atrésie des voies biliaires. A noter que la moitié des greffes hépatiques soit 50% ont pour indication l'atrésie des voies biliaires.

Dans ces maladies on peut également rencontrer les syndromes d'Alagille, les cholestases fibrogènes familiales, la cirrhose biliaire secondaire à un déficit en alpha-1-antitrypsine et la cholangite sclérosante.

1.2.2.2 Hépatite fulminante

L'hépatite fulminante est également une indication de la greffe hépatique chez l'enfant. Elle est d'origine virale principalement mais on retrouve également des origines auto-immunes et plus rarement des origines toxiques.

1.2.2.3 Maladies héréditaires du métabolisme

Cette catégorie comporte deux groupes de maladies :

- La maladie de Wilson, la tyrosinémie héréditaire, les anomalies de la chaine respiratoire mitochondriale et les glycogénoses de type I, III ou IV. Ce groupe de maladies est responsable d'une atteinte grave du foie telle que l'insuffisance hépatique aigüe, la cirrhose ou l'hépatocarcinome.
- Les maladies dont le déficit enzymatique hépatique expose à des complications extra-hépatiques graves, notamment des complications neurologiques (Maladie de Crigler-Najjar, déficit des enzymes du cycle de l'urée), des complications rénales (Oxalose de type I) et des complications cardiovasculaires (Hypercholestérolémie familiale).

1.3 La transplantation cardiaque en pédiatrie

1.3.1 Chiffres clés

En 2018, en France, 33 enfants ont subi une transplantation cardiaque. Ce chiffre est en augmentation par rapport à 2017. En effet, le nombre de transplantations a augmenté de 27%. En revanche, 13 enfants restaient sur liste d'attente au 1er Janvier 2019. (1)

1.3.2 Indications

1.3.2.1 Cardiomyopathies

Nous retrouvons dans cette indication les cardiomyopathies dilatées essentiellement mais aussi les cardiomyopathies restrictives, les myocardites et les cardiomyopathies hypertrophiques.
Nous pouvons également observer des cardiomyopathies d'origine virale ou induites par la chimiothérapie. (6)(7)

1.3.2.2 Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales peuvent être liées à des cœurs uni-ventriculaires ou à des bi-ventriculaires.
Dans les indications avec un ventricule unique, nous pouvons retrouver un syndrome hypoplasique du cœur gauche, un ventricule droit à double sortie, une atrésie pulmonaire ou une atrésie tricuspide.
Dans les indications hors ventricule unique, nous retrouvons une transposition des artères, la sténose aortique, des défauts du canal auriculo-ventriculaire, la tétralogie de Fallot ou un défaut septal ventriculaire. (6)(7)

1.4 La transplantation pulmonaire en pédiatrie

La transplantation pulmonaire pédiatrique présente des particularités du fait des contraintes chirurgicales dues notamment à la petite taille du receveur et à la taille des greffons pas forcément adaptée. Les greffes lobaires c'est-à-dire la réduction du volume du greffon sont possibles si la taille du greffon entier n'est pas adaptée au receveur. (6)

1.4.1 Chiffres clés

En 2018, en France, 12 enfants ont bénéficié d'une greffe pulmonaire Au 1er Janvier 2019, 2 enfants étaient toujours en attente d'une greffe pulmonaire.

Il existe également la transplantation cardio-pulmonaire et en 2018, 12 enfants ont reçu une greffe cardio-pulmonaire. En Janvier 2019, 1 enfant restait sur la liste d'attente pour une greffe cardio-pulmonaire.(1)

1.4.2 Indications

Les principales indications de transplantation pulmonaire chez l'enfant sont la mucoviscidose et l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. (6) Nous pouvons également voir pour les très jeunes enfants le déficit en surfactant comme indication à la transplantation. (8)

L'indication de la greffe cardio-pulmonaire est principalement le syndrome d'Eisenmenger (combinaison d'anomalies cardiovasculaires qui regroupe l'hypertension pulmonaire avec une inversion de la circulation sanguine due à une communication intracardiaque ou aorto-pulmonaire(9).

1.5 Autre(s) type(s) de transplantation(s) en pédiatrie

1.5.1 Chiffres clés

Concernant la transplantation intestinale, au 1er janvier 2019, seulement 1 patient était inscrit sur la liste d'attente et une seule transplantation fut réalisée en 2018.

Concernant la transplantation pancréatique, aucun patient n'était inscrit sur la liste au 1er Janvier 2019.(1)

1.5.2 Indications

Les indications de la transplantation intestinale sont multiples. Nous pouvons rencontrer comme indications : (10)

- Le syndrome de grêle court
- Certains syndromes de malabsorption
- Des problèmes de pseudo-occlusion
- Une tumeur desmoïde

Nous pouvons également voir sur la liste d'attente des patients souffrant d'insuffisance intestinale et dépendant d'une alimentation parentérale se compliquant notamment au niveau des accès veineux, avec des infections graves.

2. Aspects médicaux légaux

2.1 Bilan pré-greffe

Le bilan pré-greffe en France aboutit ou non à l'inscription sur la liste d'attente de l'agence de biomédecine. Il regroupe des examens, bilans et consultation avec l'équipe de transplantation. Le bilan pré-greffe a plusieurs objectifs (11):

- S'assurer que la transplantation est techniquement possible (échographie, doppler, radio de la vessie, IRM)
- S'assurer que les chances de survie du patient et sa qualité de vie ne sont pas compromises
- S'assurer que des comorbidités présentes ne seront pas aggravées par la transplantation ou que leurs traitements seront possibles
- Évaluer le risque immunologique et les obstacles immunologiques à la transplantation
- Identifier les mesures à prendre pour limiter les complications avant et après l'opération
- Informer le patient des risques et bénéfices potentiels de la transplantation

Spécifiquement en pédiatrie, le bilan pré-greffe comporte plusieurs volets (12):

- Volet infectieux : il permet de faire le point sur le risque infectieux (sérologies virales notamment) et de mettre à jour les vaccinations obligatoires et recommandées (hépatite B et varicelle principalement)
- Volet immunologique (groupage sanguin et le système de l'human leucocyte antigen (HLA)) : recherche des anticorps anti-HLA
- Volet socio-scolaire systématique réalisé à l'aide de professionnels de l'enfance tels que les psychologues et les enseignants afin que la transplantation ne perturbe pas le projet de l'enfant et d'adapter le suivi si besoin.
- Volet anatomique : évaluation de l'anatomie des vaisseaux (calibre, morphologie), cela permet d'anticiper le gabarit du donneur.

2.2 Les différents donneurs

2.2.1 Le consentement

Le don d'organe est possible si 3 grands principes éthiques sont respectés.

On retrouve :

- Le consentement présumé

Celui-ci pour un donneur vivant doit être libre et éclairé, c'est-à-dire informé au préalable des risques du prélèvement.

De plus, le consentement doit être exprimé devant un juge du Tribunal de grande instance afin de limiter la pression familiale et il est révocable à tout moment.

- La gratuité du don
- L'anonymat entre le donneur et le receveur

2.2.2 Donneur décédé

Le don via un donneur décédé est possible si celui-ci se trouve en état de mort encéphalique et il est régit par le principe de consentement présumé.

En effet depuis le 1er Janvier 2017, tous les décès diagnostiqués en mort encéphalique sont considérés comme donneurs par défaut. Si une personne s'oppose au don, elle doit faire connaitre sa décision de son vivant via le registre national des refus géré par l'agence nationale de biomédecine ou le transmettre à ses proches par un témoignage oral ou écrit. (13)

2.2.3 Donneur vivant

Selon la 1ère révision de Loi de bioéthique du 6 Août 2004 et la 2ème révision de la loi en 2011, la réglementation en vigueur s'assouplit et permet dorénavant d'élargir le cercle familial des donneurs vivants. Depuis ce jour, les grands-parents, oncles, tantes, cousins germains et cousines germaines du receveur et toute personne pouvant justifier deux années de vie commune avec le receveur peuvent effectuer un don d'organe.(13)(14)

2.3 Règles d'attribution

2.3.1 Attribution des greffons et priorité

Le principe d'attribution suit plusieurs critères : médicaux tout d'abord mais aussi d'équité.
L'agence de biomédecine est chargée d'appliquer les règles de répartition. En effet, elle a pour mission de proposer le greffon pour un malade à son équipe médico-chirurgicale de greffe. Celle-ci a la responsabilité de l'attribution définitive du greffon à un malade.
De plus, une proposition prioritaire du greffon peut être faite pour les receveurs suivants :

- Ceux dont la vie est menacée à très court terme
- Ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible
- Les enfants de moins de 18 ans

On distingue quatre échelons de répartition : local, interrégional, national et international.
Sous réserve du respect des priorités, le greffon est proposé aux différents échelons et tout d'abord à l'échelon local (priorité interrégionale des moins de 18 ans pour le second greffon prélevé sur les sujets de 18 à 30 ans).
Concernant les enfants de moins de 18 ans, ils sont donc prioritaires à l'échelon national en tenant compte du poids et de l'âge du donneur (priorité pour les greffons prélevés sur les sujets de moins de 18 ans). (15)

2.3.1.1 Transplantation thoracique

Il existe également une priorité nationale thoracique pédiatrique qui consiste à proposer aux receveurs de moins de 18 ans tous les greffons d'organes thoraciques issus de donneurs de moins de 55 ans et de moins de 50 kg.
Depuis le 2 Janvier 2018, l'attribution des greffons se réalise grâce un score appelé « score cœur ». Celui-ci prend en compte plusieurs facteurs. Ce score tient compte de l'âge

2.3.1.2 Transplantation hépatique

Concernant la greffe hépatique, le donneur doit avoir moins de 30 ans et le greffon doit être partagé pour pouvoir être proposé à un enfant de moins de 18 ans.

2.3.1.3 Transplantation rénale

Concernant la greffe rénale, les deux greffons d'un donneur âgé de moins de 18 ans doit être attribués à des receveurs pédiatriques.

Il existe des priorités à l'échelon national :

- Super-urgences pédiatriques
- Hyperimmunisés pédiatriques
- Immunisés pédiatriques

Priorités à l'échelon interrégional :

- Immunisés pédiatriques

Concernant les donneurs âgés de 18 à 30 ans, il existe une priorité à l'échelon interrégional pour les receveurs pédiatriques.

2.3.2 Typage HLA

Tout d'abord le système *humain leucocyte antigen* (HLA) ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est situé sur le bras court du chromosome 6. Le polymorphisme HLA est étudié grâce à une approche sérologique c'est-à-dire une étude des antigènes à la surface des cellules ou grâce à une approche de biologie moléculaire. (16)

Ce typage est utilisé pour être certain de la compatibilité entre le donneur et le receveur de la greffe. En effet, les molécules HLA permettent d'initier la réponse immunitaire c'est pour cela que ce typage est indispensable avant la réalisation de la transplantation.

Une compatibilité parfaite entre le donneur et le receveur est très rare, nous tolérons donc des différences entre des allèles.

Un prérequis indispensable est la recherche d'une allo-immunisation anti-HLA qui peut être due à une transfusion ou une première transplantation. Si un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène du greffon est détecté, la transplantation devient compliquée. (17)

2.3.3 Transplantation ABO incompatible

Tout d'abord, la barrière des groupes sanguins représente la principale barrière immunologique en transplantation d'organe solide. Depuis 1982, des programmes mettant en place la transplantation ABO incompatible ont vu le jour. (15)

Cette transplantation ABO incompatible permet d'augmenter le nombre de transplantations.

Cette transplantation peut se réaliser grâce à un protocole défini. Le protocole de conditionnement du receveur a pour but de diminuer le taux d'anticorps anti-ABO (diminution

des immunoglobulines de type G (IgG) et de type M (IgM) anti-ABO à moins de 1/8) et ainsi de diminuer les risques de rejet du greffon. La préparation du receveur passera donc par des échanges plasmatiques ou immuno-absorption, une perfusion de rituximab un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 1 mois avant la transplantation et par le début de la trithérapie immunosuppressive per os 15 jours à 7 jours avant l'opération. La trithérapie sera constituée de cyclosporine (Néoral®) ou de tacrolimus (Prograf®), azathioprine (Imurel®) ou mycophénolate mofétil (Cellcept®) et de corticoïdes soit de la prednisone (Cortancyl®).
Ce protocole signifie que la transplantation ABO incompatible est réservée uniquement aux donneurs vivants.

2.3.4 Test cross match

Le test cross match est au départ un test donneur-receveur par cytotoxicité dépendante du complément. Celui-ci a permis d'enrayer les rejets hyper aigus qui étaient liés à la présence des anticorps préformés contre le receveur. Cette technique consiste à incuber les lymphocytes du donneur potentiel (panel de 30 à 60 donneurs utilisés de sorte que tous les antigènes HLA soient représentés) avec le sérum du receveur puis à additionner du complément de lapin et pour finir à analyser la mortalité cellulaire grâce à un colorant. Le test se révèle positif lorsque la mortalité cellulaire est supérieure à 20% par rapport à celle du témoin négatif. En résumé, cette technique permet de mettre en évidence des anticorps cytotoxiques capables de fixer le complément.
Aujourd'hui, des techniques plus sensibles sont mises en place telles que l'addition d'une antiglobuline humaine ou le cross match en cytométrie de flux mais cette technique est lourde et fastidieuse. Mais attention, tous les cross-matchs positifs ne sont pas de contre-indications absolues à la transplantation, notamment celui positif dû à la présence des auto-anticorps qui sont des immunoglobulines M. (18)

3. Les complications potentielles

3.1 Risques de rejet

Les enfants sont plus sujets aux rejets que les adultes. (19)(20)(21)

3.1.1 Rejet hyper-aigu humoral

Le rejet hyper-aigu humoral se déclare quelques minutes à quelques heures après la réalisation de la transplantation (anastomoses vasculaires, déclampage).
Il se caractérise par une réponse immunitaire humorale qui consiste en l'attaque d'anticorps du receveur contre les antigènes du donneur entrainant la destruction du greffon.
Les anticorps responsables de cette réaction sont de plusieurs types : anticorps naturels dirigés contre les antigènes du groupe sanguin ABO, anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité (anticorps anti-HLA) ou encore antigènes de l'endothélium vasculaire.
Aujourd'hui, ce type de rejet ne s'observe quasiment plus du fait de la recherche d'anticorps anti-HLA et par la réalisation du test « Cross match » avant la transplantation afin d'étudier le compatibilité donneur-receveur.
La prise en charge de ce type de rejet est une urgence et elle est principalement composée d'une transplantectomie (opération constituant à retirer le greffon soit une ablation du greffon)

3.1.2 Rejet aigu

3.1.2.1 Rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire se déclare plusieurs jours à plusieurs mois après la réalisation de la transplantation.
Il se caractérise par un mécanisme cellulaire médié par les lymphocytes T CD4.
Ce type de rejet se constate après la réalisation d'une biopsie du greffon.
La prise en charge doit se faire rapidement au risque d'entrainer des lésions irréversibles du greffon ou à sa destruction.

3.1.2.2 Rejet aigu humoral

Le rejet aigu humoral se déclare généralement plusieurs semaines après la réalisation de la transplantation mais il peut se déclarer plus tardivement également.

Il se caractérise par l'apparition d'anticorps anti-HLA et non anti-HLA dirigés contre les déterminants antigéniques du donneur.

Le diagnostic peut être évoqué devant la présence d'une insuffisance rénale aiguë associée à des lésions histologiques tubulaires +/- capillaires +/- artérielles.

La prise en charge se compose de trois objectifs :

- Éliminer ou inactiver les anticorps spécifiques du donneur présents chez le receveur
- Inhiber ou diminuer la fixation et/ou la synthèse des anticorps
- Inhiber les lymphocytes B activés et les plasmocytes

Pour cela, on peut retrouver plusieurs associations : stéroïdes à fortes doses, échanges plasmatiques ou immunoadsorption, immunoglobulines polyvalentes, anticorps monoclonaux anti-CD20, …

Ce type de rejet est de moins bon pronostic que le rejet aigu cellulaire.

3.1.3 Rejet chronique

Le rejet chronique se développe sur plusieurs années et est dû à la fois à des facteurs immunologiques et non immunologiques.

Les causes non immunologiques sont diverses, on retrouve l'âge du donneur, des lésions initiales de l'organe greffé, le temps d'ischémie, des infections telles que les infections à cytomégalovirus (CMV), …

Il se caractérise par la détérioration de la fonction de l'organe transplanté et aboutit à la perte du greffon.

3.2 Complications chirurgicales

3.2.1 Dysfonctionnement primaire du greffon

Le dysfonctionnement primaire du greffon est une complication précoce. Tout d'abord, la première situation à risque se situe au moment du prélèvement de l'organe. Ce risque se matérialise par des lésions de préservation. Ces lésions sont liées à la durée de l'ischémie froide, c'est-à-dire la durée entre le moment du prélèvement et la revascularisation chez le receveur. Il est donc capital de diminuer au maximum la durée pendant laquelle le greffon est privé de

circulation sanguine. Ces lésions sont également liées à la survenue d'une ischémie chaude c'est-à-dire lors d'un arrêt cardiaque ou lors d'un collapsus chez le donneur sans protection du greffon par la perfusion du liquide de préservation. (22)

La dysfonction du greffon peut également s'observer après la chirurgie et se manifeste différemment selon l'organe transplanté :

- Lors d'une transplantation rénale, la non-fonction du greffon se voit par une absence de reprise de la diurèse
- Lors d'une transplantation hépatique, nous pouvons observer plus une dysfonction qu'une non-fonction entrainant une élévation des transaminases, élévation des lactates et entrainer un syndrome de relargage de cytokines provoquant un choc systémique.
- Lors d'une transplantation pulmonaire, le taux d'incidence d'une dysfonction primitive du greffon est de 28,3% en moyenne. (23) Ce phénomène est un diagnostic d'exclusion après exploration de toute autre causes telle qu'une infection, une obstruction des veines pulmonaire ou un rejet hyper-aigu. Il peut être dû à des lésions pulmonaires initiées chez le donneur puis qui se sont aggravées lors du prélèvement ou de la préservation. De plus, il apparait 2 à 3 jours après la transplantation. (24)

3.2.2 Complications spécifiques selon l'organe transplanté

3.2.2.1 Complications liées à la transplantation rénale

La transplantation rénale peut entrainer des complications de type vasculaire. Une sténose de l'artère rénale ou une thrombose de la veine cave ou de la veine rénale peut être à l'origine d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie.

Des sténoses peuvent également se produire au niveau des anastomoses et peuvent entrainer une anurie par obstacle. Une anastomose est la mise en communication de deux structures de même nature. Ce terme est utilisé lors de communications artificielles lors d'une chirurgie.

Et pour finir nous pouvons également observer des nécroses au niveau de l'uretère détectées par une fuite urinaire. (22)

3.2.2.2 Complications liées à la transplantation hépatique

Tout d'abord, une transplantation entraîne un saignement et plus particulièrement la transplantation hépatique qui nécessite souvent la mise en place d'une transfusion sanguine. La transplantation hépatique peut entrainer des complications vasculaires d'origine artérielle avec

des thromboses de la veine porte ou de l'artère hépatique pouvant entrainer une nouvelle opération. (22) De plus la fuite de bile peut être une complication traitée par la pose d'un drain. Et enfin, nous pouvons observer le rétrécissement de la voie biliaire qui nécessite également une prise en charge spécifique par radiologie interventionnel. (25)

3.2.2.3 Complications liées à la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une intervention complexe qui peut engendrer une mortalité opératoire. Cette mortalité peut tout d'abord être causée par une hémorragie massive qui peut être liée aux caractéristiques anatomiques du receveur ainsi que ses comorbidités.

Également, les patients qui ont des troubles de la coagulation liés à une pathologie telle que la mucoviscidose sont plus à risque d'hémorragie.

Des complications liées à la réalisation des anastomoses sont également possibles. L'anastomose des voies aériennes est la plus délicate dû au fait de la suppression de la circulation sanguine. Une nécrose de la muqueuse bronchique est la complication la plus courante mais nous pouvons observer également des infections bronchiques. Ces complications peuvent guérir spontanément mais un geste endoscopique ou chirurgical peut s'avérer nécessaire.

Moins à risque à long terme des complications pleurales comme le pneumothorax sont fréquentes en période post-opératoire. (24)

3.2.2.4 Complications liées à la transplantation cardiaque

Les complications sont essentiellement hémodynamiques après la transplantation cardiaque. Nous pouvons donc avoir des problèmes hémorragiques ainsi qu'une défaillance cardiaque. Elle survient soit lors de l'arrêt de la circulation extracorporelle (CEC) soit dans les heures suivant la transplantation. Les facteurs favorisants sont la mauvaise adaptation entre la taille du donneur et du receveur, la qualité du greffon notamment. (26)

3.3 Risques infectieux

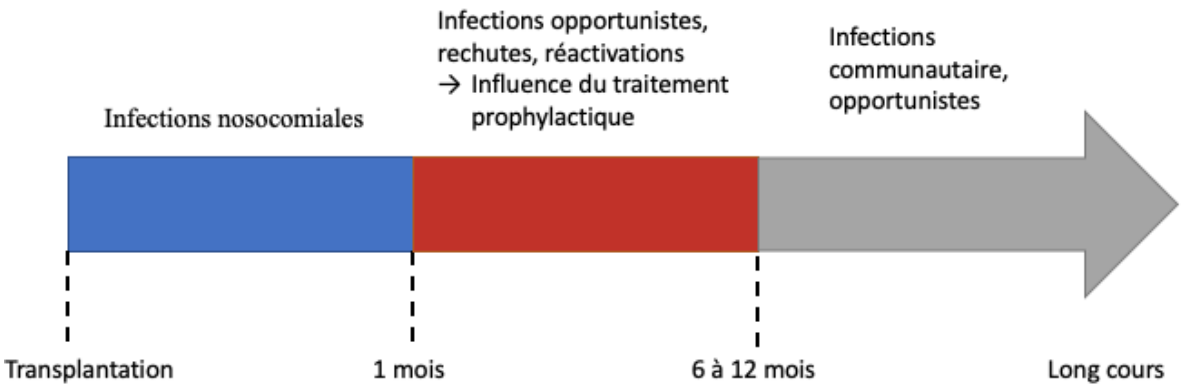
Les risques infectieux après transplantation sont très importants. A noter que nous observons une infection chez plus de 75% des patients au cours de l'année après leur transplantation. (27) De plus, les facteurs de risque d'infection fongique peuvent être amenés à être modifiés en fonction du type de transplantation.

Nous pouvons noter comme facteurs de risque : (28)

- Une colonisation préalable du patient
- Une altération de la réponse immune
- Une infection par le cytomégalovirus
- Les traitements immunosuppresseurs dont corticothérapie à forte dose et prolongée

Par ailleurs, le temps écoulé depuis la transplantation entraine une modification du risque et du type d'infection.

Figure 1 : Évolution de la nature du risque infectieux après la transplantation (29)



3.3.1 Premier mois

Durant le premier mois, nous retrouvons le plus souvent les infections post-opératoires classiques ainsi que des infections d'origine donneur-receveur.

Plus précisément, nous pouvons observer dans 95% des cas des infections similaires à celles contractées par les patients non immunodéprimés qui auraient subi une intervention chirurgicale comparable (30). Nous pouvons également observer la réactivation d'infections présentes chez le receveur avant la greffe.

Nous pouvons également rencontrer des infections transmises par le greffon et par le liquide de conservation des organes mais de manière plus rare.

Le risque d'infections bactériennes nosocomiales est lié de manière générale au nombre et à la nature des procédures invasives et également à la durée d'exposition.
Ces infections bactériennes peuvent se transmettre via la flore endogène ou de manière interhumaine. (31)

3.3.2 Du second au sixième mois

Au cours de cette période, on peut observer deux types d'infections opportunistes.

3.3.2.1 Infections d'origine virale

Les principales infections virales observées sont dues au Cytomégalovirus (CMV), à l'Epstein-bar virus (EBV) mais également aux Herpes-virus humains de type 6 et aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C. (30)

3.3.2.2 Infections fongiques

Durant cette période, nous pouvons observer des infections à Aspergillus, *Pneumocystis jiroveci* et *Listeria monocytogenes*. (30)
Les infections type Aspergillus, soit les aspergilloses se caractérisent par une contamination par inhalation des spores présentes dans l'environnement. Les patients les plus à risque sont ceux ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire du fait de l'exposition directe des organes aux spores. (28)
Nous pouvons également rencontrer des infections type Candidose avec *Candida albicans* espèce couramment observée.

3.3.3 Au long cours

On peut considérer que le risque infectieux diminue au long cours mais on observe alors des manifestions plus graves. (32)
Le risque infectieux se rapproche de celui de la population générale mais les patients présentent des risques plus élevés. Les infections que nous pouvons rencontrer sont de type urinaires et pulmonaires avec les pneumopathies. (27)

3.4 Complications métaboliques et cardiovasculaires

3.4.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une complication fréquente d'une transplantation d'organe solide. (33)

3.4.1.1 Généralités

La morbi-mortalité cardiovasculaire est une des causes principales de décès et de perte de greffon chez les patients transplantés. Les transplantés d'organe(s) solide(s) sont souvent considérés comme des sujets à risque cardiovasculaire.

Les causes de l'hypertension artérielle sont multiples. Elle peut être préexistante à la greffe ou se déclarer secondairement à la transplantation.

L'hypertension artérielle se déclare chez 50 à 60% des patients transplantés rénaux. (34) mais elle concerne toutes les greffes d'organes solides.

Tableau 1 : Prévalence de l'hypertension artérielle en fonction de l'organe transplanté et du temps

Organe transplanté	Une année après la transplantation	Cinq années après la transplantation
Rein	Environ 80%	95%
Foie	Entre 65 et 70%	60%
Coeur	70%	95%
Poumons	Entre 45 et 52%	Entre 67 et 87%

Les recommandations européennes et américaines conseillent des valeurs cibles de pression artérielle inférieures ou égales à 130/80 mmHg (35) et 125/75 mmHg chez les patients présentant une protéinurie. (36)

3.4.1.2 La prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s)

Le traitement de l'hypertension artérielle est complexe et nécessite de prendre en compte le patient dans sa globalité, c'est-à-dire en tenant compte des comorbidités et des potentielles interactions médicamenteuses avec le traitement immunosuppresseur.

Tout d'abord, il est conseillé de limiter l'apport de sel ingéré, d'encourager l'activité physique ainsi que la diminution du poids si nécessaire.

La prise en charge de l'hypertension passe également par la mise en place d'un traitement médicamenteux. Ce traitement peut être une monothérapie ou une association de plusieurs molécules.

- Diurétiques

Les diurétiques permettent une diminution de la rétention de sodium induite pas le traitement immunosuppresseur.

Ceux-ci sont retrouvés généralement dans des associations et ils permettent de potentialiser les effets d'autres traitements antihypertenseurs.

Les désavantages des diurétiques :

- Ils peuvent entrainer une augmentation de la créatininémie
- Attention au risque d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie qui peuvent entrainer une arythmie mais aussi une hyperglycémie, des dyslipidémies ou une hyperuricémie déjà induites par le traitement immunosuppresseur

Ils ne sont donc pas prescrits en première intention.

- β-bloquants

Ils sont efficaces chez les transplantés rénaux et hépatiques. En revanche, il existe de nombreuses contre-indications (asthme, diabète, dyslipidémie). Ils ne font donc pas partie du traitement de 1ère intention en transplantation.

- Inhibiteurs calciques

Ils sont considérés comme le traitement de première ligne, ils possèdent un effet vasodilatateur et ainsi permettent une diminution de la tension artérielle.

En revanche, attention, le diltiazem (Verapamil®) est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, il interagit donc avec la ciclosporine (Néoral®).

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII ou sartans)

Ces deux classes médicamenteuses présentent un effet néphroprotecteur. La tolérance et la sécurité d'emploi semblent établies mais aucun consensus sur leur utilisation en première ligne n'a été établi.
Nous pouvons observer comme molécules prescrites par exemple le lisinopril (Zestril®) et l'amlodipine (Amlor®).

3.4.2 Dyslipidémie

3.4.2.1 Généralités

Nous pouvons rencontrer l'hyperlipidémie qui est une complication très fréquente de la transplantation. (36)
Les dyslipidémies peuvent être la conséquence du traitement par sirolimus (Certican®) qui provoque une hypertriglycéridémie avec une hypercholestérolémie. La ciclosporine (Néoral®) provoque également une augmentation des triglycérides. Ils existent d'autres facteurs de risques de dyslipidémie, comme notamment la prédisposition génétique, une protéinurie, l'existence d'un diabète sucré ou les facteurs diététiques.
Une surveillance est donc recommandée par une mesure des constantes lipidiques tous les 6 mois.

3.4.2.2 La prise en charge des dyslipidémies

Le traitement commence tout d'abord par des mesures diététiques. Si cela est nécessaire, un traitement médicamenteux est instauré. Celui-ci peut être composé d'un inhibiteur de la Hydroxyméthylglutaryl-coA réductase.
Les deux statines les plus prescrites restent la pravastatine (Elisor®) et la simvastatine (Zocor®) car elles n'inhibent pas le CYP3A4 et elles engendrent moins de toxicité musculaire.
Si les statines ne suffissent pas, des associations peuvent être mise en place comme les chélateurs des acides biliaires (Cholestyramines – Questran® ; Colestipol – Colestid® ; Colesevelam – Cholestagel®) ou les fibrates.
Les fibrates ont un effet hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant modéré.

3.4.3 Diabète de novo

3.4.3.1 Généralités

Le diabète de novo est une complication fréquente et grave et sa survenue est liée aux traitements immunosuppresseurs notamment les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine. (36)

La définition du diabète après transplantation comporte :

- Des symptômes de diabète et une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L à n'importe quel moment de la journée
- Une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L
- Une glycémie supérieure à 11,11 mmol/L après hyperglycémié provoquée par voie orale (HGPO).

Ce type de diabète ressemble au diabète de type 2 car les glucocorticoïdes peuvent provoquer une insulinorésistance et une diminution de la sécrétion d'insuline.

A noter que les anti-calcineurines entrainent également une diminution de la synthèse et de la sécrétion d'insuline, et donc majorent le risque d'insulinorésistance.

De plus, les facteurs de risque doivent être évalués afin de personnaliser le traitement immunosuppresseur.

Ceux-ci sont par exemple : l'âge, le traitement immunosuppresseur (corticoïdes, tacrolimus), l'obésité, l'histoire familiale ou une intolérance au glucose.

3.4.3.2 La prise en charge du diabète post-transplantation

Le traitement passera donc par des règles hygiéno-diététiques, la prescription d'antidiabétiques oraux et une insulinothérapie. (37)

Parmi les antidiabétiques oraux, la metformine (Glucophage®) est le traitement de 1ère intention mais il est utilisable uniquement jusqu'à une valeur du DGF de 30 mL/min. La metformine agit essentiellement en diminuant la production hépatique de glucose.

En 2ème intention, les sulfamides et les glinides peuvent être utilisés. Nous pouvons rencontrer par exemple la glimepiride (Amarel®), la gliclazide (Diamicron®), la glibenclamide (Daonil®).

La classe thérapeutique des glinides est représentée par le repaglinide (Novornorm®)

Ces molécules agissent principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. En revanche, ces molécules sont contre-indiquées en présence d'une insuffisance rénale même modérée. De plus, elles interagissent avec le métabolisme de la ciclosporine (Neoral®).

L'insulinothérapie est un recours lorsque la fonction rénale ne permet pas l'utilisation des antidiabétiques oraux. Elle se compose de l'injection d'analogue lente et une injection n'analogue rapide avant chaque repas. De plus, ce traitement demande une surveillance glycémique stricte et régulière à hauteur de 3 fois par jour.

Les complications du diabète sont dominées par une augmentation de la mortalité et des évènements cardiovasculaires. De plus, une augmentation de la perte du greffon et d'épisodes infectieux sont rapportés. (37)

3.4.4 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est une complication possible après une transplantation.
En effet, après une transplantation pulmonaire, le risque de survenue d'une insuffisance rénale après 1 an est de 25,3% et ce risque augmente avec le temps pour atteindre 41,1% après 10 ans. Ce qui implique potentiellement une transplantation rénale avec un risque de 3,6% 10 ans après la transplantation pulmonaire.
Le risque de développer une insuffisance rénale est lié également à plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, l'existence d'une hypertension artérielle ou la présence d'un diabète. (23)

3.5 Complications néoplasiques

La transplantation entraine de nombreuses complications dont l'augmentation de l'incidence des cancers avec un risque global trois à cinq fois plus élevé que dans la population générale. (27)

3.5.1 Cancers solides

Les cancers solides sont une complication potentielle qui fait suite à la transplantation avec un risque augmenté d'un facteur de 2,6 par rapport à la population générale. (38)

Les comorbidités liées à la transplantation et le traitement immunosuppresseur constituent les facteurs de risque spécifiques expliquant l'augmentation de ce risque. D'autres facteurs de risques sont impliqués tel que l'exposition à des carcinogènes, l'existence de lésions précancéreuses ou les infections chroniques (Herpès virus humain 8, virus de l'hépatite B et C, Hélicobacter pylori et le Papillomavirus humain, Epstein-bar virus).

Par exemple, le sarcome de Kaposi (ou maladie de Kaposie) est un cancer solide qui se caractérise par une affection tumorale liée à l'Herpès virus humain 8. Ce cancer peut être amené à se déclarer au cours de la première année suivant la transplantation.

3.5.2 Syndromes lymphoprolifératifs

D'autre part, ces syndromes lymphoprolifératifs ont un risque spécifique de se développer vingt fois plus important et ce risque est plus élevé au cours de la première année suivant la transplantation. Ces syndromes peuvent être EBV-induits c'est-à-dire que l'infection par le virus Epstein-Barr peut entrainer cette lymphoprolifération. De plus, ces syndromes sont hétérogènes sur le plan clinique, histologique et pronostique.

De plus, l'organe transplanté peut entrainer une modification de l'incidence de ces syndromes. En effet, la transplantation intestinale entraine un risque d'environ 32% de développer un de ces syndromes lymphoprolifératifs alors que la transplantation rénale a un risque uniquement de 1 à 2% et que celui de la transplantation cardiaque, hépatique et celui du pancréas est de 3 à 12%.

D'autres facteurs de risque existent en plus du type d'organe transplanté, nous notons le statut sérologique EBV pré-greffe, l'âge du receveur, l'intensité et la durée de l'immunodépression ainsi que l'immunosuppresseur pris par le patient.

Pour lutter contre ces syndromes lymphoprolifératifs, il existe plusieurs possibilités : le choix des couples donneurs-receveurs en fonction de leurs sérologies EBV et une prophylaxie à base d'immunoglobines polyvalentes ou l'utilisation du (val)-ganciclovir. (39)

3.5.3 Cancers cutanés

Les cancers les plus fréquemment rencontrés sont les cancers cutanés dont l'incidence augmente avec la durée de l'immunosuppression ainsi qu'avec la photo-exposition et le phototype de l'individu. (38) Plusieurs types de cancers cutanés peuvent être rencontrés dont les carcinomes et le mélanome.

Les carcinomes sont diagnostiqués dans 95% des cas de cancers cutanées post-transplantation et en moyenne 8 à 10 ans après la transplantation.
A noter que le phototype clair, la sensibilisé aux brûlures solaires, les yeux clairs, les cheveux bonds ou roux et l'âge plus élevé constituent les principaux facteurs de risques intrinsèques.
Les facteurs extrinsèques sont quant à eux l'exposition au soleil et les traitements immunosuppresseurs.
La prise en charge des cancers cutanés passe le plus souvent par une révision de l'immunosuppression. En effet, nous pouvons assister à l'introduction des inhibiteurs de la protéine mTor qui peuvent avoir un effet antiprolifératif et anti-angiogénique associé à une activité antivirale.
La lutte contre ce phénomène passe par une surveillance dermatologique régulière et une protection solaire adéquate pour diminuer les facteurs de morbidité. (40)
En conclusion, les complications néoplasiques sont nombreuses et peuvent entrainer des risques de mortalité importants. Leur prévention passe par l'identification des facteurs de risque, notamment lors de la consultation pré-greffe, qui entrainera la mise en place d'une prise en charge personnalisée afin de limiter leur apparition.

3.6 Complications osseuses

3.6.1 Ostéopénie et ostéoporose

La perte osseuse peut être multifactorielle, elle peut être liée aux immunosuppresseurs parmi lesquels les corticoïdes qui ont un rôle majeur. Plusieurs mécanismes entrent alors en jeux : notamment l'inhibition de l'ostéformation, l'augmentation de l'activité des ostéoclastes, la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la diminution de la synthèse des hormones gonadiques.
Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine – Néoral® et tacrolimus – Prograf®) provoquent une ostéopénie également. La perte osseuse peut être aussi liée à l'hyperparathyroïdisme ou à des facteurs génétiques.
En prévention, nous pouvons conseiller une surveillance de la densité osseuse après la transplantation et à 6, 12 et 24 mois, l'utilisation de la dose la plus faible possible de corticoïdes, la supplémentation vitamino-calcique, des règles hygiéno-diététiques spécifiques (arrêt du tabac, de l'alcool et la pratique d'une activité physique par exemple) ou à l'utilisation de bisphosphonates si la perte osseuse est rapide. (36)

3.6.2 Ostéonécrose

L'ostéonécrose est la complication la plus invalidante et est souvent multifocale c'est-à-dire que plus d'une articulation est touchée.

Elle est due le plus souvent à la corticothérapie et nécessite un traitement chirurgical (remplacement articulaire). (36)

3.7 La vaccination et la transplantation

3.7.1 Particularités avant la greffe

Le traitement immunosuppresseur induit une immunodépression qui est responsable d'une diminution de l'immunogénicité des vaccins et de la diminution de la durabilité de la réponse.

Il est donc recommandé de mettre à jour l'ensemble des vaccinations avant la transplantation.

Sinon, il est possible d'effectuer certaines vaccinations 6 mois après l'opération à l'exception des vaccins vivants atténués qui seront définitivement contre-indiqués. (41)(42)

3.7.2 Particularités après la greffe

Après la transplantation, le calendrier vaccinal se modifie et présente des particularités.(30) (41)(43)

Certains vaccins sont contre-indiqués après la greffe. Ce sont des vaccins vivants atténués, c'est-à-dire le BCG, le vaccin contre la Rubéole-oreillon-rougeole (ROR), contre la varicelle et le zona, contre la fièvre jaune, contre le rotavirus et le vaccin nasal de la grippe.

En revanche certains vaccins peuvent être effectués 6 mois après la greffe, notamment le vaccin contre la diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche (DTCaP ou DTcaP). Les recommandations pour ce vaccin sont les mêmes que pour la population générale. Le schéma vaccinal est composé de 4 injections à 2,4, à 11 mois puis à 6 ans. Entre 11 et 13 ans, la réalisation d'une dose supplémentaire est nécessaire. A l'âge adulte, un rappel vaccinal s'effectue également à 25 ans, 45 ans et 65 ans.

Le vaccin contre *l'Haemophilus influenzae type b* est réalisé selon les même recommandations que pour la population générale. Le schéma vaccinal se compose donc de trois injections à 2, 4 et 11 mois. Au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans, le schéma vaccinal se compose d'une seule dose.

Le vaccin contre le Papillomavirus humain concerne tous les garçons et les filles de plus de 9 ans et jusqu'à 19 ans révolus. Le schéma vaccinal se compose de 2 ou 3 doses.
De plus il existe 3 vaccins différents :

- Vaccin quadrivalent (Gardasil®)

Entre 11 et 13 ans : deux doses espacées de 6 mois
Entre 14 et 19 ans : trois doses à 0, 2 et 6 mois

- Vaccin bivalent (Cervarix®)

Entre 11 et 14 ans : deux doses espacées de 6 mois
Entre 15 et 19 ans : trois doses à 0, 2 et 6 mois

- Vaccin nonavalent (Gardasil 9®) :

Entre 11 et 14 ans : deux doses espacées de 6 à 13 mois
Entre 15 et 19 ans : trois doses à 0, 2 et 6 mois

D'autres vaccins sont possibles également comme le vaccin contre le méningocoque C et le méningocoque B. Le premier vaccin se compose de deux doses à 5 et 12 mois avec un rattrapage possible composé d'une dose jusqu'à l'âge de 24 ans révolus. Le 2ème vaccin s'effectue en 2 doses à 6 mois d'intervalle puis un rappel tous les 5 ans.

De plus, le vaccin contre le pneumocoque est l'un des plus important du fait que les receveurs sont considérés comme à risque. Il existe différents schémas en fonction de l'âge :

- Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections du vaccin conjugué 13-valent, à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.
  Une injection du vaccin polyosidique 23-valent sera faite après l'âge de 2 ans et au moins huit semaines après la dernière dose du vaccin 13-valent.
- Chez l'enfant âgé de 2 à ans non préalablement vacciné : 2 doses du vaccin 13-valent à huit semaines d'intervalle puis 1 dose du vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois plus tard
- Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte : 1 dose de vaccin 13-valent suivie d'une dose du vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois plus tard

Et pour finir le vaccin contre l'hépatite A concerne les patients non immunisés, c'est-à-dire avec les anticorps IgG anti-VHA négatifs**,** les patients présentant une hépatopathie chronique, les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou l'hépatite B **et** les patients à risque (voyages en zone d'endémie, toxicomanie par voie intraveineuse). A ce moment-là, le schéma vaccinal sera composé d'une dose suivie d'un rappel à 6 mois. La sérologie après la vaccination sera contrôlée 1 à 2 mois après la 2ème injection. Le vaccin contre l'Hépatite B est indiqué pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique. Les patients effectueront une sérologie à 1 et 2 mois après la vaccination puis une fois par ans. Chez l'enfant, le schéma vaccinal se compose de deux injections à 20 µg espacées d'un mois puis un rappel entre 6 et 12 mois plus tard.

Il faut également rappeler que le vaccin contre la grippe saisonnière est recommandé jusqu'à l'âge de 8 ans en primo-prescription l'injection de 2 doses à 1 mois d'intervalle. A partir de 9 ans, nous réalisons une injection annuelle.

3.7.3 Particularités pour l'entourage

L'entourage des patients transplantés est composé des personnes vivant sous le même toit ou susceptible d'avoir la garde de ces patients.

Ces personnes sont une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.

C'est pour cela qu'il est fortement conseillé de créer un « cercle de protection » en tenant à jour le calendrier vaccinal de l'entourage. (44)

4. Prise en charge médicamenteuse des patients pédiatriques après la transplantation d'organe(s) solide(s)

4.1 Généralités

4.1.1 Contexte pédiatrique

Les patients pédiatriques sont très différents des adultes sur différents points. En effet, les nourrissons et les enfants ne doivent pas être considérés comme des adultes miniatures et les thérapeutiques doivent être adaptées à l'âge. (45)

De plus, la pharmacocinétique regroupe les mécanismes d'absorption du médicament dans l'organisme ainsi que leur distribution, leur métabolisme et leur élimination.

Des variations du point de vue de cette pharmacocinétique chez l'enfant peuvent s'expliquer par la maturation progressive des différents organes et fonctions physiologiques. (46)

4.1.1.1 L'absorption des médicaments

L'administration des médicaments se fait par voie orale le plus souvent. Or les surfaces d'absorption telles que le tractus gastro-intestinal, la peau et l'arbre pulmonaire peuvent être amenées à se modifier au cours de la croissance de l'enfant. Ces modifications entrainent un changement au niveau du taux et de la biodisponibilité du médicament.

En premier lieu, nous observons une modification du pH tout au long du tractus gastro-intestinal. Celui-ci est élevé en période néonatale entrainant une réduction de la production d'acide et du volume des sécrétions gastriques, ce qui a pour conséquence une réduction de l'absorption des acides faibles et peuvent alors nécessiter une administration de doses plus élevées de principe actif par voie orale.

De plus, à la naissance, la vidange gastrique et la motilité intestinales sont plus rapides. Cela entraine une modification dans la propagation des médicaments le long de l'intestin grêle.

Au niveau de l'absorption par voie cutanée, une meilleure résorption est observée du fait d'une couche cornée plus fine et par une amplitude de perfusion et d'hydratation cutanée plus importante.

L'administration par voie rectale peut être utilisée du fait de l'immaturité du métabolisme hépatique de même que l'administration intra-pulmonaire, c'est-à-dire par voie inhalée.

4.1.1.2 La distribution des médicaments

Tout au long de l'enfance, la composition corporelle se modifie et ainsi la distribution des médicaments change avec elle.

Les changements au niveau des protéines plasmatiques circulantes entrainent une modification au niveau de la distribution également. Les protéines plasmatiques, comme par exemple l'albumine, la glycoprotéine P chez le nouveau-né et les nourrissons, sont moins importantes et ceci augmente la fraction libre du médicament.

4.1.1.3 Le métabolisme des médicaments

Le métabolisme des médicaments passe par l'activité enzymatique. Les enzymes de phase 1 telles que les cytochromes P-450 se développent au cours de la croissance de l'enfant. Tous les isoformes des cytochromes apparaissent au cours de la première année de vie. Les médicaments sont métabolisés par des cytochromes différents, il faudra alors adapter les posologies en fonction du médicament et de l'âge du patient.

4.1.1.4 L'élimination des médicaments

L'élimination des médicaments se fait par différents processus possibles. La fonction rénale se développe au fil du temps. Nous pouvons citer par exemple la sécrétion tubulaire qui est immature à la naissance mais qui atteint sa capacité adulte au cours de la première année de vie. La filtration glomérulaire est également en augmentation au cours de la première semaine de vie jusqu'à atteindre ses valeurs adultes vers l'âge de 12 mois.

Ces changements entrainent un ralentissement de l'élimination des médicaments à élimination rénale.

En conclusion, aux vues des particularités de la pharmacocinétique chez une population pédiatrique, il est primordial de suivre les concentrations plasmatiques et/ou sanguines des différents traitements afin d'optimiser leur efficacité et de les maintenir dans la fenêtre thérapeutique afin d'éviter d'éventuels effets indésirables, un surdosage, ou à l'inverse un sous-dosage.

4.1.2 L'immunosuppression

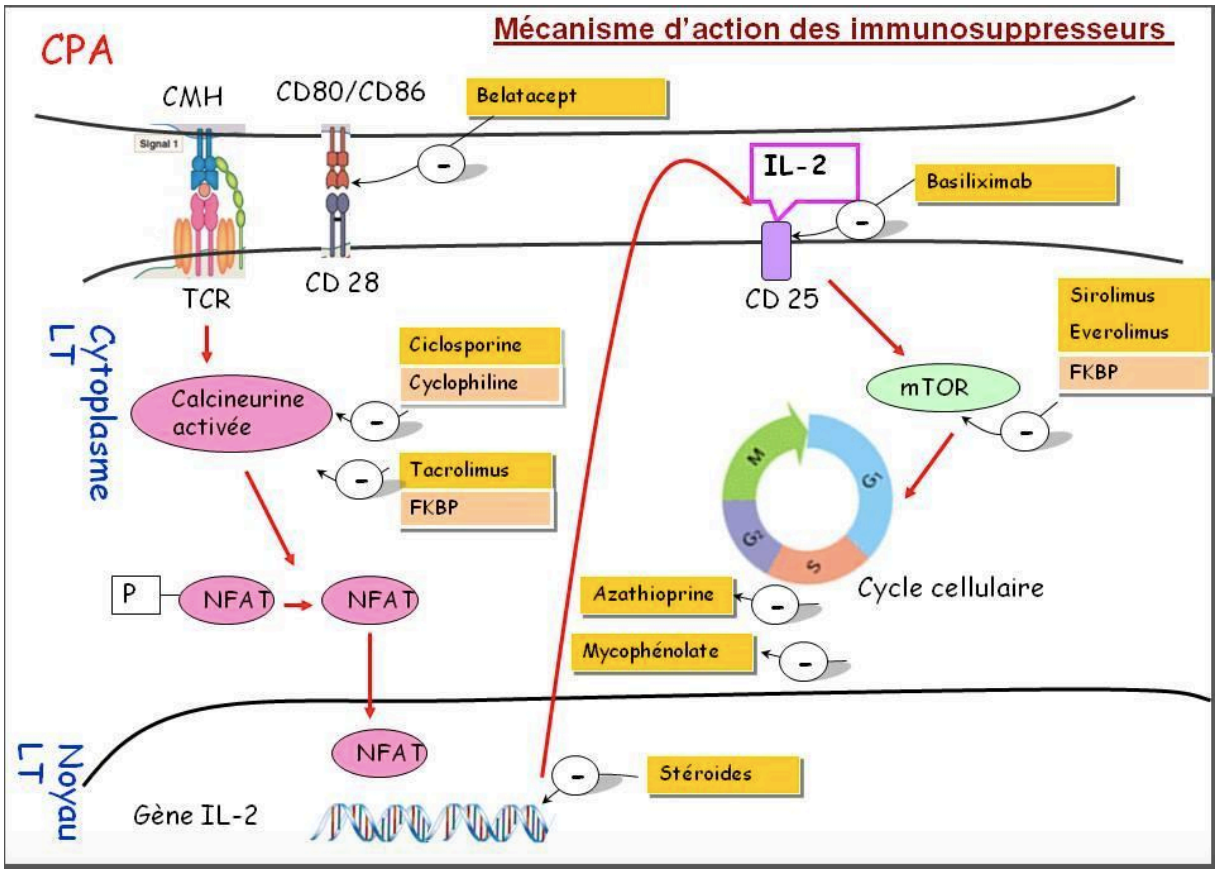
L'immunosuppression joue plusieurs rôles après la transplantation. En effet, elle a principalement pour but de prévenir et de traiter le risque de rejet. (13)

Le traitement repose souvent sur l'association de plusieurs immunosuppresseurs. Le choix du traitement est personnalisé en fonction du patient et de l'organe transplanté.

Une trithérapie peut être mise en place regroupant une molécule de chacune des familles d'immunosuppresseurs dont un corticoïde. (47)

Les immunosuppresseurs peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur mécanisme d'action. Mais les immunosuppresseurs ont une cible commune, les lymphocytes T en agissant soit sur leurs activations soit sur leurs proliférations.(13)

Figure 2 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (48)



Grâce à ce schéma, nous pouvons déterminer plusieurs classes thérapeutiques : (49)

- Les antimétabolites : azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®)

L'azathioprine bloque la réplication de l'ADN au niveau de la phase S. On aura une inhibition de la synthèse des bases puriques.

Le mycophénolate mofétil estun inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase.

- Les anticalcineurines : ciclosporine (Néoral®) et tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®)

Ils bloquent la transduction du premier signal vers le noyau.

- Les inhibiteurs des mTOR : sirolimus, everolimus

Ils bloquent une voie de signalisation, en aval des récepteurs à l'interleukine-2. Ils inhibent la prolifération cellulaire induite par les cytokines en bloquant le cycle cellulaire ne phase G1.

- Les corticoïdes : prednisolone (Solupred®), prednisone (Cortancyl®)

Ils se fixent directement sur un récepteur intracellulaire et ils ont plusieurs actions.

4.2 Traitement immunosuppresseur d'induction

Le traitement d'induction repose sur une quadrithérapie immunosuppressive composée de la ciclosporine (Néoral®) ou le tacrolimus (Prograf®, Modigraf®) avec l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolate mofétil (cellcept®), des corticoïdes et un anticorps anti-lymphocytaire (anticorps polyclonaux déplétants et les anticorps monoclonaux non déplétant). Le basiliximab et le daclizumad peuvent également être associés lors des greffes rénales. (50)

Le traitement d'induction permet donc de mettre en place une immunosuppression forte au moment où le risque de rejet est le plus important.

4.2.1 Thymoglobuline®

La thymoglobuline® est un anticorps polyclonal anti-lymphocytaire et c'est également une immunoglobuline anti-thymocytes humains qui s'utilise en prévention et traitement du rejet de greffe mais également en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte de manière aiguë et chronique.

Le mécanisme d'action passe principalement par une déplétion lymphocytaire et plus particulièrement par les lymphocytes T. Cela entraine une lymphopénie profonde et durable donc une immunosuppression majeure et prolongée.

Il s'utilise uniquement sous forme de solution pour perfusion par voie intraveineuse à une posologie qui dépend de l'indication et de son association éventuelle avec d'autres immunosuppresseurs.

Par exemple, lors de la prévention du rejet aigu de greffe : la posologie est de 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant au minimum 2 jours. Cela peut être prolongé de 5 à 9 jours après la transplantation selon l'organe transplanté.

Des effets indésirables peuvent être rencontrés lors de ce protocole, très fréquemment une lymphocytopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, de la fièvre, une infection ou des myalgies.(51) Des réactions d'hypersensibilité peuvent également être observées.

4.2.2 Simulect®-Basiliximab

Le basiliximab est un anticorps anti-lymphocytaire et plus précisément un anticorps monoclonal. Il est utilisé en prévention du rejet aigu après une transplantation en association avec un traitement immunosuppresseur.

Ce médicament cible le récepteur à l'interleukine-2 et plus précisément la chaine CD25 du récepteur. Ce récepteur se trouvant à la surface des lymphocytes T, l'interleukine-2 joue un rôle dans la prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet. Cet anticorps agit en saturant le récepteur et donc le rendant indisponible, par conséquent il n'est pas déplétant. (13)

La posologie pédiatrique n'est pas similaire à celle des adultes. En effet, la posologie pour les enfants de moins de 35 kg est de 20 mg administrés par voie intraveineuse en deux doses de 10 mg chacune. En revanche, la posologie pour les enfants de plus de 35 kg est similaire à celle des adultes soit de 40 mg administrés en deux doses de 20 mg chacune. La première dose est administrée dans les deux heures précédant la transplantation et la seconde administrée 4 jours après.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés pour une population pédiatrique sont : l'infection urinaire, l'hypertrichose, une rhinite, de la fièvre, de l'hypertension, des infections respiratoires hautes, des infections virales, une septicémie et de la constipation. (52)

4.3 Traitement immunosuppresseur d'entretien

Le traitement d'entretien a pour but d'éviter les rejets et maintenir une fonction optimale du greffon. Ce traitement peut être amené à varier en fonction du risque immunologique, de l'âge du receveur, de la qualité du greffon ainsi que du risque infectieux. (13)

Le schéma de référence associe un inhibiteur de la calcineurine avec un anti-prolifératif et plus ou moins des corticoïdes.

4.3.1 Inhibiteurs de la calcineurine

4.3.1.1 Ciclosporine-Néoral®

La ciclosporine est un antinéoplasique et immunomodulateurs selon la classification ATC. Il est également un immunosuppresseur, et plus précisément un inhibiteur de la calcineurine. (53)

Nous pouvons le retrouver sous différentes formes galéniques à administrer *per os* :

- Ciclosporine solution buvable à une concentration de 100 mg/mL

La solution buvable se présente dans un flacon de 50 mL avec un kit de dispensation composé de deux seringues graduées.

- Ciclosporine sous forme de capsule molle de 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg

- Mécanisme d'action de la ciclosporine

La ciclosporine se fixe sur un récepteur cytoplasmique et le complexe formé se lie à la calcineurine. Ceci empêche la transcription d'une partie des gènes des cytokines et inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont responsables des rejets.

Le complexe formé supprime l'activation des lymphocyte T, la prolifération des lymphocytes B ainsi que la production des lymphokines (interleukine 2, 3 et interféron gamma).(50)

- Indications de la ciclosporine

La ciclosporine est indiquée dans les greffes d'organes solides :

- En prévention du rejet du greffon
- Dans le traitement du rejet cellulaire chez les patients traités précédemment par d'autres immunosuppresseurs

- Posologie de la ciclosporine

La ciclosporine se prend en 2 prises orales équitablement réparties par jour de manière régulière, c'est-à-dire à la même heure, en dehors ou pendant le repas. Les capsules sont à avaler intactes et la solution peut être diluée dans un sirop, du jus d'orange ou de pomme (solution amère).

La posologie dans la greffe d'organe(s) solide(s) débute à une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg administrée en 2 prises séparées. Cette dose est maintenue 1 à 2 semaines après

l'intervention avant d'être progressivement réduite en fonction des taux sanguins. La dose d'entretien recommandée est d'environ 2 à 6 mg/kg en 2 prises quotidiennes. (53)

- Pharmacocinétique de la ciclosporine

Concernant l'absorption : la biodisponibilité orale absolue est de 20 à 50% et le pic de concentration sanguine est obtenu en 1 à 2 heures. Nous notons la bioéquivalence entre les capsules molles et la solution buvable. Les variabilités inter et intra-individuelles de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale sont d'environ 10 à 20%.

Concernant la distribution : la ciclosporine se distribue largement dans l'espace extravasculaire. La ciclosporine se lie aux protéines à hauteur de 90% principalement aux lipoprotéines.

Concernant la métabolisation : la ciclosporine est fortement métabolisée au niveau hépatique principalement par le cytochrome P450 3A4.

Concernant l'élimination : la ciclosporine est éliminée essentiellement au niveau biliaire mais la demi-vie d'élimination est très variable selon les patients.

- Effets indésirables de la ciclosporine

Tableau 2 : Les différents effets indésirables de la ciclosporine

Catégories d'affections	Fréquence et type d'effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hyperlipidémie Fréquent : hyperglycémie (diabète de novo), anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	Très fréquent : tremblements des extrémités, céphalées Fréquent : convulsions, paresthésies
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle Fréquent : bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausées, vomissements, gêne/douleurs abdominales, diarrhées, hyperplasie gingivale, ulcère gastro-duodénal
Affections hépatobiliaires	Fréquent : anomalies de la fonction hépatique (hépatotoxicité)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : hirsutisme Fréquent : acné, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : myalgies, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent : dysfonctionnement rénal (néphrotoxicité)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : fièvre, fatigue

- Interactions médicamenteuses de la ciclosporine

Les interactions pharmacocinétiques sont nombreuses et elles peuvent être classées en plusieurs catégories selon leurs conséquences sur la ciclosporine. (54)

En effet, certains médicaments entrainent une inhibition du métabolisme (via le cytochrome P450 et la glycoprotéine P-gp) de la ciclosporine et cela entraine une augmentation de sa concentration dans l'organisme.

Certains médicaments peuvent donc entrainer une augmentation plus ou moins importante de la concentration de la ciclosporine et en fonction de cette augmentation, l'association entre le médicament et la ciclosporine sont contre-indiqués, déconseillés ou nécessitant une précaution d'emploi ou à prendre en compte.

Tableau 3 : Associations entre la ciclosporine et des médicaments entrainant une augmentation la concentration en ciclosporine

Associations contre-indiquée	Aliskiren (Rasilez®), dabigatran (Pradaxa®), pitavastatine (Trolise®), rosuvastatine (Crestor®), simvastatine (Zocor®)
Associations déconseillées	Amiodarone (cordarone®), ézitimide (Ezetrol®),
Associations à prendre en compte ou nécessitant une précaution d'emploi	Atorvastatine (Tahor®), fluvastatine (Lescol®), azithromycine (Zithromax®), roxythromycine (Rulid®) clindamycine (Dalacine®), josamyxine (Josacine®), lercanidipine (Lercan®), vérapamil (Isoptine®), nicardipine (Loxen®), danazol (Danatrol®)

De plus, certains médicaments peuvent également entrainer une diminution des concentrations en ciclosporine. L'association notamment avec la prednisolone (Solupred®), rifampicine (Rifadine®), triméthoprime (Delprim®), ticlipidine (Ticlid®), terbinafine (Lamisil®) qui sont des associations nécessitant des précautions d'emplois.
En revanche l'association avec bosentran (Tracleer®) est contre-indiquée et l'association avec le modafinil (Modiodal®) est déconseillée.

D'autres associations entre certains médicaments et la ciclosporine peuvent entrainer des modifications au niveau de son absorption par exemple l'association avec les chélateurs du phosphate (sévélamer - Renagel®). Nous conseillons donc de le prendre à distance, à au moins deux heures de la prise de la ciclosporine.
Ensuite, nous pouvons observer des interactions médicamenteuses entrainant des modifications pharmacodynamiques. Ces associations peuvent entrainer une synergie des effets néphro-toxiques. Cette synergie peut être due à une association avec les aminosides comme avec l'amikacine, la trobramycine ou la gentamicine; à une association avec l'amphotéricine B par voie intraveineuse ou à l'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens notamment avec l'ibuprofene (Advil®, Nurofen®) et le kétoprofène (Biprofenid®).

Une autre interaction de l'ordre pharmacodynamique peut entrainer une hyperkaliémie lorsque la ciclosporine est associée avec le potassium ou avec les diurétiques épargneurs possiques notamment la spironolactone (Aldactone®) et le Spironolactone/thiazidique (Aldactazine®) ou avec l'amiloride (Modamide®)

Pour terminer, l'Association entre la ciclosporine et la nifédipine (Adalate®) peut provoquer une addition des effets indésirables à type de gingivopathie par exemple. De ce fait cette association est déconseillée.

- Contre-indications de la ciclosporine

La ciclosporine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, d'association à des produits contenant du millepertuis ou d'association à des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P. (53)

- Précautions d'emploi de la ciclosporine

La ciclosporine doit être prise de manière régulière, c'est-à-dire à la même heure et en dehors ou pendant les repas. La capsule doit être avalée de manière intacte et attention à la solution buvable est amère qui peut compliquer l'administration chez l'enfant, nous pouvons dans ce cas conseiller de la diluer avec de la grenadine. Le traitement doit être conservé à une température ambiante, c'est-à-dire ne dépassant pas 25°C, et les capsules doivent être laissées dans les plaquettes de conservation jusqu'à la prise. Concernant la solution buvable, elle doit être conservée à température ambiante tout en évitant une température inférieure à 20° degrés. Attention, la solution buvable doit être utilisée dans les 2 mois après l'ouverture du flacon.

De plus, en cas d'oubli :

- Dans les 6 heures suivant l'heure de la prise habituelle, prendre le médicament
- Plus de 6 heures après l'heure habituelle, sauter la prise et non doublement de la prise suivante

Concernant la phytothérapie (55):

- Proscrire la prise de millepertuis qui entraine la diminution des taux sanguins de ciclosporine et donc de son efficacité
- Ne pas consommer de pamplemousse, bigaradier, berbérine, benoîte, levure de riz rouge, camomille allemande ou menthe officinale entrainant l'augmentation des concentrations pouvant aboutir à une toxicité du produit pour le patient.

De plus, l'automédication est déconseillée du fait des risques également d'interactions, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofene (Advil®, Nurofen®) qui augmentent les risques de néphrotoxicité.

Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace et elles doivent manipuler les médicaments avec des gants.

4.3.1.2 Tacrolimus - Modigraf®, Prograf®, Advagraf®

Le tacrolimus est un immunosuppresseur et plus spécifiquement un inhibiteur de la calcineurine.(56)(57)(58)

Nous pouvons rencontrer 3 spécialités différentes :

- Modigraf®, sous forme de sachet-dose : dosage à 0,2 et 1mg
- Prograf®, sous forme de gélule à libération immédiate : dosage à 0,5 ; 1 et 5 mg
- Advagraf®, sous forme de gélule à libération prolongée : dosage à 0,5 ; 1 ; 3 et 5 mg

- Mécanisme d'action du tacrolimus

Le mécanisme d'action du tacrolimus passe par sa liaison à une protéine cytosolique, la FKBP12 responsable de l'accumulation intracellulaire du médicament.

Cette liaison entraine l'inhibition compétitive et spécifique de la calcineurine qui conduit à l'inhibition calcium-dépendante du signal de transduction des lymphocytes T. Cette inhibition empêche la transcription d'une partie des gènes des cytokines.

Plus précisément, le tacrolimus inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques responsables du rejet de greffe. Il possède également une action sur les lymphocytes T en inhibant leurs activations et actions sur la prolifération des lymphocytes B ainsi que sur la production de lymphokines (interleukines 2 et 3 ainsi que l'intergéron-γ).(56)(58)

- Indications du tacrolimus

Le tacrolimus est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les transplantés rénaux ou hépatiques et dans le traitement du rejet de greffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

- Posologie du tacrolimus

Tableau 4 : les différentes posologies du tacrolimus en fonction de la spécialité

Modigraf® 0,2 ou 1 mg susp buv	**Prograf® 0,5, 1 ou 5 mg gélule à libération immédiate**	**Advagraf® 0,5, 1, 3 ou 5 mg gélule à libération prolongée**
De 0,10 à 0,30 mg/kg/jour administrée en 2 prises séparées	De 0,10 à 0,30 mg/kg/jour en 2 prises séparées (matin et soir)	Concernant la greffe rénale : 0,20-0,30 mg/kg/j en une seule prise le matin Concernant la greffe hépatique : 0,10-0,20 mg/kg/jour en une seule prise le matin

Au niveau du mode d'administration du tacrolimus, il peut être modifié en fonction de la spécialité.

Tout d'abord, concernant le Modigraf®, la posologie globale est répartie en 2 prises orales matin et soir. Le médicament doit être pris à jeun, 1 heure avant ou 2-3 heures après un repas.

De plus, le Modigraf® étant une suspension buvable, il doit être reconstitué selon un protocole bien défini. Il faut diluer le sachet dose dans de l'eau à température ambiante. De plus il est recommandé d'utiliser 2 mL d'eau par mg de médicament sans dépasser 50mL. Les granulés sont ajoutés à l'eau puis homogénéisés.

La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation, ensuite le récipient doit être rincé avec la même quantité d'eau puis l'eau de rinçage doit être prise également par le patient.

Concernant le Prograf®, la posologie globale est répartie en 2 prises orales matin et soir. Les gélules doivent être prises immédiatement après avoir été sorties de la plaquette. Les gélules doivent être avalées avec un liquide, de l'eau de préférence. En général, la prise se fait à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas.

Et pour finir, concernant l'Advagraf®, la posologie globale est administrée en une seule prise quotidienne, le matin de préférence. La dose doit être prise immédiatement après avoir été sortie de la plaquette thermoformée. La gélule doit être avalée entière avec un liquide, de l'eau de préférence, en générale à jeun, 1 heure avant ou 2-3 heures après le repas.

- Pharmacocinétique du tacrolimus

Concernant l'absorption : le tacrolimus est absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Sa concentration sanguine maximale est atteinte en moyenne en 2 à 2,5 heures.
L'absorption est variable, la biodisponibilité du Modigraf® granulés est environ 20% supérieure à celle du Prograf® gélules. La biodisponibilité moyenne chez les patients pédiatriques est de 26% (valeur variant de 3 à 77%). A noter que la biodisponibilité est réduite lorsque le médicament est administré après un repas (plus prononcé après un repas riche en graisses) alors que la vitesse et le taux d'absorption sont augmentés à jeun. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours en moyenne.

Concernant la distribution : le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine sérique. Il est donc largement distribué dans l'organisme.

Concernant la métabolisation : le tacrolimus est métabolisé par le foie principalement par le cytochrome $P_{450}3A4$ mais les métabolistes ne participent pas à l'activité pharmacologique du médicament.

Concernant l'élimination : la demi-vie peut être longue et variable, chez les patients pédiatriques, elle est de 12 heures en moyenne. Le tacrolimus est éliminé sous forme métabolisés à hauteur de plus 99% par voie biliaire principalement.

- Effets indésirables du tacrolimus

Tableau 5 : Les différents effets indésirables du tacrolimus

Catégorie d'affections	Fréquence et type d'EI
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Tumeurs malignes tel que des syndromes lympho-prolifératifs, des cancers cutanés
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hyperglycémie, diabète de novo, hyperkaliémie Fréquent : hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie, surchage hydrique, hyperuricémie, diminution de l'appétie, acidoses métaboliques, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	Très fréquent : insomnies Fréquent : signes d'anxiété, confusion et désorientation, dépression, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars, hallucination, troubles mentaux
Affections du système nerveux	Très fréquent : tremblements, céphalées Fréquent : convulsions, troubles de la conscience, paresthésies et dysesthésies, neuropathies périphériques, vertiges, altération de l'écriture, troubles du système nerveux
Affections oculaires	Fréquent : troubles oculaires, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent : acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent : coronaropathies ischémiques, tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension Fréquent : accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique
Affections respiratoires	Fréquent : dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales, affections du parenchyme pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées, nausées Fréquent : signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite, constipation, flatulences, ballonnements, selles molles
Affections hépatobiliaires	Fréquent : affections des voies biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : rash, prurit, alopécie, acné, hypersudation

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : arthralgies, dorsalgies, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent : atteinte de la fonction rénale Fréquent : néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles du tractus urinaire, oligurie, affection vésicale et troubles urétraux
Troubles généraux	Fréquent : fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de la température corporelle
Investigations	Très fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prise de poids

- Interactions médicamenteuses du tacrolimus

Nous pouvons rencontrer des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. (54)

Concernant les interactions pharmacocinétiques, trois situations peuvent être décrites.

Tout d'abord, l'inhibition de la métabolisation du principe actif entrainent une augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur.

En effet, l'association du tacrolimus avec les macrolides tels que la josamycine (Josacine®), la clindamycine (Dalacine®), la clarithromcine (Zeclar®) et l'érythromycine (Ery®) entraine une augmentation des concentrations du tacrolimus.

L'association avec les inhibiteurs de la pompe à proton comme l'oméprazole (Mopral®), le lansoprazole (Ogast®) et l'association avec les inhibiteurs calciques comme le vérapamil (Isoptine®), le diltiazem (Mono-tildiem®), le nicardipine (Loxen®) entraine également l'augmentation des concentrations du tracrolimus

L'association avec les anti-fongiques notamment avec le kétoconazole (ketoderm®), le fluconazole (Triflucan®), l'itraconazole (Sporanox®) et le voriconazole Vfend®) entraine la même conséquence.

D'autres médicaments peuvent entrainer des modifications au niveau des concentrations comme l'amiodarone (cordarone®) et le dabigatran (Pradaxa®).

La 2ème situation est l'induction du métabolisme entrainant une diminution des concentrations du tacrolimus. Cette situation peut être rencontrée lors de l'association du tacrolimus avec les anti-épileptiques comme la carbamazépine (Tegratol®), le phénobarbital (Gardenal®) ou la phénytoïne (Diphante®), mais aussi avec d'autres médicaments comme la prednisolone (solupred®) ou la rifampicine (Rifadine®).

Et pour finir la 3ème situation est la modification de l'absorption du tacrolimus lors de son association avec les chélateurs du phosphate comme le sévélamer.

Concernant les interactions pharmacodynamiques plusieurs situations peuvent également être décrites.
Tout d'abord, l'association entre certains médicaments et le tacrolimus entrainant une synergie des effets néphrotoxiques. Ces effets peuvent être rencontrés lors de la prise concumitante de tacrolimus avec les aminosides (amikacine, nebcine, gentamicine), avec l'amphotéricine B (voie intra-veineuse) et avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène – Advil® ou Spifen® ou Nurofen®, kétoprofène – Profenid® ou Bi-profénid®)
Il faut également penser que l'association avec un autre immunosuppresseur tel que la ciclosporine – Néoral® peut entrainer une augmentation du risque de néphro-toxicité. Il faut donc être vigilant lors de la prise de plusieurs immunosuppresseurs.

De plus, des situations peuvent entrainer une hyperkaliémie potentiellement létale notamment lors de l'association du tacrolimus avec les diurétiques épargneurs potassiques et avec le potassium.

- Contre-indications du tacrolimus

Le tacrolimus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- Précaution d'emploi du tacrolimus

En cas d'oubli :

- Concernant le Modigraf® et le Prograf® :

La dose peut être administrée jusqu'à 6 heures avant la prochaine prise, sans doublement de la prise suivante.

- Concernant l'Advagraf®

La dose doit être prise le plus rapidement possible le même jour avec un non doublement de la prise suivante.

La phytothérapie est fortement déconseillée avec le tacrolimus du fait des potentielles interactions médicamenteuses

Plus spécifiquement, le millepertuis et le boldo entrainent une diminution des taux du médicament ce qui provoque une diminution d'efficacité. Et le pamplemousse et le schisandra entrainent une augmentation des taux du médicament ce qui provoque une augmentation de la toxicité du médicament.

De plus, l'automédication est déconseillée du fait des risques également d'interactions, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofene (Advil®, Nurofen®) augmentent les risques de néphrotoxicité.

Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace et elles doivent manipuler les médicaments avec des gants.

4.3.2 Inhibiteur de la prolifération lymphocytaire

4.3.2.1 Azathioprine - Imurel®

L'azathioprine est un immunosuppresseur et un anti-métabolite selon la classification ATC. (59)

Nous pouvons le rencontrer sous différentes formes et à plusieurs dosages :

- Comprimé pelliculé à 25 mg
- Comprimé pelliculé à 50 mg

- Mécanisme d'action de l'azathioprine

Le mécanisme d'action passe par la transformation de l'azathioprine en 6-mercaptopurine. Ce composé est inactif, il nécessite une captation cellulaire et une conversion en thioguanine nucléotide au niveau intracellulaire. Ce composé sera par la suite incorporé directement à l'ADN.

La thioguanine nucléotide (TGN) inhibe la phophoribosyl-pyrophosphate amidotransférase. Cette inhibition a pour conséquence également une inhibition de la synthèse de novo des bases purines, plus précisément l'adénine et la guanine. Les TGN peuvent également provoquer un arrêt de la réplication cellulaire via une cassure simple brin et un blocage en phase G2-M du cycle cellulaire.

En résumé, l'effet immunosuppresseur de l'azathioprine implique des mécanismes d'apoptose des lymphocytes T. L'effet thérapeutique complexe de l'azathioprine ne peut être observé qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement.

- Indications de l'azathioprine

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

- Posologie de l'azathioprine

Il est important de préciser que les posologies pédiatriques sont similaires aux posologies adultes.

La posologie est de 1 à 3 mg/k/jour en fonction de plusieurs facteurs notamment la tolérance, la réponse du patient. La posologie sera plus élevée si l'azathioprine est associée uniquement à une corticothérapie. En revanche, si elle est associée à la ciclosporine ou au tacrolimus, la posologie sera abaissée à une valeur allant de 1 à 2 mg/kg. (60)

L'administration se fait par voie orale avec ou sans aliments mais il est fortement conseillé de prendre l'azathioprine toujours de la même façon généralement en 1 prise quotidienne.

En revanche, l'azathioprine ne doit pas être prise avec du lait ou produits laitiers. Leur consommation doit être espacée d'au moins 1 heure avant ou deux heures.

- Pharmacocinétique de l'azathioprine

Concernant l'absorption : l'absorption de l'azathioprine est incomplète et variable. L'azathioprine est rapidement hydrolysée en 6-mercaptopurine qui subit un effet de premier passage important. Le pic plasmatique est observé 2 heures après l'administration.

La biodisponibilité moyenne de la 6-mercaptopurine est plus faible d'environ 26% lors d'une administration concomitante avec des aliments ou du lait par rapport à une administration après une nuit de jeûne.

Concernant la distribution : elle est relativement uniforme dans tous les tissus de l'organisme à l'exception du cerveau. L'azathioprine est liée à hauteur de 30% aux protéines.

Concernant la biotransformation : Comme dit précédemment, l'azathioprine est rapidement dégradée en 6-mercaptopurine qui traverse les membranes cellulaires. Il est métabolisé par plusieurs voies enzymatiques compétitives en métabolites actifs et inactifs.

Concernant l'élimination : L'azathioprine est éliminée par les urines et dans les fèces. Dans les urines, nous retrouvons principalement un métabolite oxydé inactif, l'actide thiourique.

- Effets indésirables de l'azathioprine

Tableau 6 : Les différents effets indésirables de l'azathioprine

Catégories d'affections	Fréquence et type d'effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent : infection virale, fongique et bactérienne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, myélosuppression Fréquent : thrombopénie
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : pancréatite, nausées, vomissements, anorexie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent : hépatite cholestatique, cholestase
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité

- Interactions médicamenteuses de l'azathioprine

Nous pouvons distinguer tout d'abord les interactions communes aux cytotoxiques. (54)
Certaines interactions entrainent une augmentation du métabolisme. Par exemple, l'association avec les anti-vitamine K (Coumadine®, Previscan®, Sintron®) entraine une augmentation du risque thrombotique et hémorragique par diminution de l'effet de l'anticoagulant. Cette association nécessite des précautions d'emploi comme par exemple un contrôle plus fréquent de l'INR.
L'association avec la flycytosine (Ancotil®) présente un risque de majoration de la toxicité hématologique qui faut prendre en compte alors de l'instauration de ce traitement.
D'autres associations sont déconseillées comme la prise concomitante de l'azathioprine avec la phénytoïne et fosphénytoïne qui entraine une diminution de l'efficacité de l'azathioprine et le risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne.
La prise d'olaparib (Lynparza®) est également déconseillée car elle présente un risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine.
De plus, certaines interactions entrainent une diminution du métabolisme. En effet la prise de dérivés de l'acide amino-salicylique comme le Pentasa®, le Fivasa®, le Dipentum® et le Rowasa® a pour conséquence une majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique.

Nous pouvons également observer des interactions spécifiques à l'azathioprine. L'association avec la ribavirine (Rebetol®) est déconseillée car elle entraine l'inhibition du métabolisme de l'azathioprine.

- Contre-indications de l'azathioprine

L'azathioprine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à la 6-mercaptopurine ou à l'un des excipients. La prise d'azathioprine est également incompatible avec la réalisation de vaccins vivants atténués.
De plus, la prise d'inhibiteurs de xanthine oxydase (Allopurinol – Zyloric® ; Fébuxostat – Adenuric®) est contre-indiquée car elle entraine un risque d'insuffisance médullaire.

- Précautions d'emploi de l'azathioprine

En cas d'oubli dans les 6 heures, la prise du médicament doit se faire immédiatement. En revanche, plus de 6 heures après l'heure de la prise habituelle, la prise du médicament est sautée et on ne fera pas de doublement de la prise suivante.
Comme dit précédemment, la prise d'azathioprine se fait au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de lait ou produits laitiers.
Concernant les femmes en âge de procréer, elles doivent utiliser une contraception efficace. Concernant les femmes désirant une grossesse ou les femmes enceintes préparant les médicaments pour une tierce personne, elles doivent manipuler les médicaments avec des gants.

4.3.2.2 Mycophénolate mofétil- Cellcept®

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur sélectif selon la classification ATC. (61)
Nous pouvons le rencontrer sous différentes formes pharmaceutiques :

- Gélule à 250 mg et 500 mg
- Poudre pour suspension buvable à 1g pour 5 mL
-

- Mécanisme d'action du mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA inhibe de façon non compétitif et réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase. Ce mécanisme entraine l'inhibition de la synthèse de novo des nucléotides notamment la guanine sans être incorporé à l'adénosine-tri-phosphate (ADN). Nous pouvons également dire que le mycophénolate mofétil inhibe la prolifération des lymphocytes B et T. (62)

- Indications du mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est indiqué pour la prévention des rejets du greffon chez les patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.

- Posologie du mycophénolate mofétil

La posologie du mycophénolate mofétil peut être modifiée en fonction de l'organe transplanté. Concernant la population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans, la dose recommandée est de 600 mg/m^2 administrée par voie orale deux fois par jour avec un maximum de 2 g par jour. La posologie sera donc adaptée à la surface corporelle de l'enfant.

Tableau 7 : Posologie du mycophénolate mofétil en fonction de la forme pharmaceutique

Gélule 250 mg	**Comprimé 500 mg**	**Suspension buvable 1g/5mL**
Surface corporelle entre 1,25 m^2 et 1,5 m^2 : 750 mg 2 fois par jour Surface corporelle > 1,5 m^2 : 1 g 2 fois par jour	Surface corporelle > 1,5 m^2 : 1g 2 fois par jour	Dose recommandée : 600 mg/m^2 2 fois par jour jusqu'à un maximum de 2g/10mL par jour

L'administration du mycophénolate mofétil doit se faire par voie orale et il n'est pas recommandé d'ouvrir ni d'écraser les gélules ou les comprimés. Il faut également éviter le contact direct de la suspension reconstituée avec la peau et les muqueuses.

- Pharmacocinétique du mycophénolate mofétil

Concernant l'absorption : le mycophénolate mofétil est rapidement absorbé puis transformé en acide mycophénolique. L'activité immunosuppressive du mycophénolate mofétil est liée à la concentration en acide mycophénolique. La biodisponibilité moyenne après une administration orale correspond à 94% de celle après administration par voie intraveineuse. A noter que la concentration maximale est réduite de 40% en présence d'aliments.

Concernant la distribution : l'acide mycophénolique subit un cycle entéro-hépatique, de ce fait nous observons une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques 6 à 12 heures après l'administration. L'acide mycophénolique est lié à 97% à l'albumine plasmatique.

Concernant la métabolisation : l'acide mycophénolique est métabolisé par la glucuronyl transférase en métabolite inactif. Ce métabolique est reconverti en acide mycophénolique via le cycle entéro-hépatique comme vu précédemment. Un composé minoritaire est également formé, un acyl-glucuronide responsable de certains effets indésirables.

Concernant l'élimination : la majorité de la dose administrée est éliminée dans les urines mais elle est également éliminée minoritairement dans les fèces.

- Effets indésirables du mycophénolate mofétil

Tableau 8 : Les différents effets indésirables du mycophénolate mofétil

Catégorie d'affections	Fréquence et type d'EI
Infections et infestations	Très fréquent : Septicémie, candidose gastro-intestinale, infection des voies urinaires, herpès, zona Fréquent : pneumonie, bronchite, pharyngite, sinusite, rhinite syndrome grippal, infection des voies respiratoires, infection gastro-intestinale, candidose, mycose cutanée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Fréquent : carcinome cutané, tumeur cutanée bénigne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, thrombopénie, anémie Fréquent : pancytopénie, leucocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : Acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, goutte, anorexie
Affections psychiatriques	Fréquent : agitation, confusion, dépression, anxiété, troubles de la pensée, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent : convulsions, hypertonie, tremblements, somnolence, syndrome myasthénique, vertiges, céphalées, paresthésies, dysgueusie
Affections cardiaques	Fréquent : tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension, hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent ; épanchement pleural, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : vomissements, douleur abdominale, diarrhée, nausées Fréquent : hémorragie digestive, péritonite, colite, ulcère gastrique et duodénal, gastrite, oesophagite, stomatite, constipation, dyspepsie, flatulence, éructation
Affections hépatobiliaires	Fréquent : hépatite, ictère, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : hypertrophie cutanée, rash, acné, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : œdème, fièvre, frissons, douleur, malaise, asthénie
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques, hypercréatininémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, hyperuricémie, augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques

- Interactions médicamenteuses du mycophénolate mofétil

Nous pouvons observer plusieurs interactions médicamenteuses. (54) Tout d'abord, des interactions pharmacocinétiques qui entrainent une diminution des concentrations de l'acide mycophénolique. Cette interaction est observée lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons comme l'ésoméprazole (Inexium®), le lansoprazole (Ogast®), l'oméprazole (Mopral®) ou le pantoprazole (Inipomp®). La prise de fluoroquinolones entraine également cette diminution, Cette classe d'antibiotique est représentée par la ciprofloxacine (Ciflox®), la lévofloxacine (Tavanic®) la norfloxacine (Noroxine®) ou l'ofloxacine (Oflocet®).
La classe des pénicillines A représentée par l'amoxicilline (Clamoxyl®), l'amoxicilline +/- A.clavulanique (Augmentin®), l'ampicilline (Unacim®), la ticarcilline (Ticarpen®) entraine également une interaction de ce type. Toutes ces interactions médicamenteuses sont à prendre en compte par le médecin. La classe thérapeutique des rifamycines qui sont des antibiotiques représentés par la rifampicine (Rifadine®) joue également sur la concentration de l'acide mycophénolique.
Une autre classe thérapeutique peut entrainer une diminution des concentrations de l'acide mycophénolique, les sartans et plus particulièrement le telmisartan (Micardis®).

Il existe également des interactions médicamenteuses pouvant modifier l'absorption du médicament tel que les chélateurs du phosphate comme le sévélamer et les laxatifs, les topiques gastro-intestinaux et les antiacides comme le Gaviscon®. Nous conseillons donc de les prendre à distance, c'est-à-dire à au moins 2 heures d'écart entre les deux spécialités.

- Contre-indications du mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est contre-indiqué dans plusieurs situations, en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas d'insuffisants hépatique sévère et d'insuffisance rénale chronique. Ce médicament est également contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces et au cours de l'allaitement. Lors de la grossesse, il n'est autorisé uniquement qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

- Précautions d'emploi du mycophénolate mofétil

Au niveau des précautions d'emploi, nous pouvons conseiller d'éviter l'exposition au soleil et d'utiliser une crème solaire efficace.

Concernant les femmes en âge de procréer, elles doivent utiliser une contraception efficace.

La manipulation de ce médicament avec des gants est conseillé lors du désir d'une grossesse pour les mères des patients.

De plus, la reconstitution de la suspension buvable doit être faite par un pharmacien avant d'être délivrée au patient. Le port de gants jetables est recommandé pendant la reconstitution.

La préparation de la suspension est composée de plusieurs étapes :

- Agiter le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre
- Verser 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué
- Ajouter la moitié du volume d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter environ une minute
- Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant encore une minute
- Retirer le boucher de sécurité enfant avant l'introduction du bouchon adaptateur
- Refermer le flacon avec le bouchon sécurité enfant
- Indiquer la date de péremption sur l'étiquette, c'est-à-dire 2 mois après la reconstitution

Concernant la phytothérapie : la prise de ginkgo et de curcuma est contre-indiquée car elle provoque l'augmentation des taux sanguins du mycophénolate mofétil et donc l'augmentation de sa toxicité.

4.3.3 Les inhibiteurs de mTor

Cette catégorie regroupe deux molécules, le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®). (47) Selon la classification ATC, ce sont des antinéoplasiques et immunomodulateurs et plus spécifiquement des immunosuppresseurs sélectifs.(62) Le sirolimus (Rapamune®) peut se trouver sous deux formes galéniques, sous forme de solution buvable dosée à 1mg/ml ou sous forme de comprimé dosé à 0,5mg, 1mg ou 2 mg.

L'évérolimus (Certican®) se présente uniquement sous forme de comprimé par voie orale dosé à 0,25mg, 0,5mg, 0,75 mg ou 1 mg. Il peut également se présenter sous forme de comprimé dispersible à 0,1 mg ou à 0,25 mg. (63)

- Mécanisme d'action des inhibiteurs de mTor

Ces molécules, dérivés des macrolides, inhibent une protéine kinase, TOR, impliquée dans la prolifération cellulaire. Nous aurons donc un effet antiprolifératif sur plusieurs types cellulaires. Par exemple, elles bloquent la réponse prolifération des lymphocytes en réponse à l'interleukine-2. (60)

- Indications des inhibiteurs de mTor

Les inhibiteurs de mTor sont indiqués dans le traitement du rejet de greffe en transplantation rénale et en prévention de ce rejet.

- Posologies des inhibiteurs de mTor

L'efficacité de même que la sécurité d'emploi n'ont pas été prouvé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Nous ne pouvons donc pas donner de recommandation sur la posologie.

- Pharmacocinétique des inhibiteurs de mTor

Concernant l'absorption : elle est rapide après une prise orale avec un pic d'absorption entre 1 et 2 heures après la prise. Mais elle est diminuée de 35% par l'alimentation. LA biodisponibilité est faible, environ de 15%.

Concernant la distribution : le sirolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques, à hauteur de 92%.

Concernant la métabolisation : le sirolimus est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP3A4) et transporté par le P-glycoprotéine.

Concernant l'élimination : elle s'effectue principalement dans les selles sous forme métabolisée.

- Effets indésirables des inhibiteurs de mTor

Tableau 9 : les différents effets indésirables des inhibiteurs de mTor (Sirolimus et évérolimus)

Catégorie d'affections	Fréquence et type d'EI
Infections et infestations	Très fréquent : infections virales, bactériennes et fongiques, infections des voies aériennes supérieures et inférieurs et des poumons Fréquent : sepsis, infections des plaies
Tumeurs bénignes et malignes	Fréquent : tumeurs malignes ou non et tumeurs malignes ou non cutanées
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : leucopénie, anémie/érythropénie, thrombocytopénie Fréquent : pancytopénie, microangiopathies thrombotiques
Troubles du métabolise et de la nutrition	Très fréquent : hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré de novo, hypokaliémie
Affections psychiatrie	Très fréquent : insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées
Affections cardiaques et vasculaires	Très fréquent : épanchement péricardique, hypertension, accident thromboembolique veineux Fréquent : tachycardie, épistaxis, thrombose du greffon rénal, lymphocèle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : épanchement pleural, toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements Fréquent : pancréatite, stomatite/aphtes buccaux, douleur oropharyngée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : angio-œdème, acné, éruption cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent : myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : protéinurie, nécrose tubulaire rénale
Affection des organes de reproduction et du sein	Fréquent : dysfonction érectile, troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème périphérique, douleur, retard de cicatrisation, pyrexie

- Contre-indications des inhibiteurs de mTor

Les deux contre-indications absolues sont l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients mais également l'utilisation d'inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Ils sont également contre-indiqués avec la réalisation des vaccins vivants atténués.

- Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de mTor

Tout d'abord, le sirolimus et l'évérolimus présentent une interaction avec la ciclosporine, celle-ci entraine l'augmentation des concentrations de l'inhibiteur de mTor et son effet néphrotoxique est également augmenté. Il est donc conseillé de de prendre ces deux médicaments à distance l'un de l'autre d'au moins 4 heures.

La prise de voriconazole (Vfend®) et également d'autres anti-fongiques (kétocolazole, fluconazole) est déconseillée avec le sirolimus et l'évérolimus car il entraine une augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur.

De plus, la prise de macrolides peut également entrainer une augmentation des concentrations de l'immunosuppresseur.

La prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) doit être pris en compte lors de l'instauration de l'immunosuppresseur du fait de la majoration du risque d'angio-œdème.

De même que la prise d'inhibiteur calcique (vérapamil-Isoptine® ; diltiazem-Monotildiem® ; nicardipine-Loxen®) doit demander une précaution d'emploi car cela entraine une augmentation des concentrations sanguines du sirolimus par diminution de son métabolisme hépatique. (54)

- Précautions d'emploi des inhibiteurs de mTor

Du fait de l'interaction avec l'alimentation, la prise des inhibiteurs de mTor doit se faire en dehors des repas.

De par le métabolisme de l'immunosuppresseur via le cytochrome P450, la prise de millepertuis et de pamplemousse est contre-indiquée.

4.4 Les corticoïdes

4.4.1 Généralités

Les corticoïdes peuvent se séparer en deux groupes. Tout d'abord, les glucocorticoïdes naturels, la cortisone ou l'hydrocortisone. Nous pouvons les rencontrer essentiellement dans l'hormonothérapie substitutive.

Le 2ème groupe est représenté par les glucocorticoïdes de synthèse qui ont une activité majorée et donc ils permettent une meilleure efficacité de la corticothérapie.

Nous distinguons plusieurs classes parmi les glucocorticoïdes de synthèses, les corticoïdes à effets courts représentés par la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthylprednisolone (Solumédrol®, Médrol®).
Il existe également des corticoïdes à effets intermédiaires et des corticoïdes à effets prolongés que nous ne détaillerons pas ici.(50)(64)
Les corticoïdes sont des composants réguliers des protocoles immunosuppresseurs par exemple après la transplantation rénale. Ils ont prouvé leur efficacité à la fois dans le traitement prophylactique et curatif des rejets aigus notamment.

- Mécanisme d'action des corticoïdes

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes passe par leurs liaisons au récepteur glucocorticoïde de type II se situant dans le cytoplasme. Le complexe récepteur-glucocorticoïde formé passe dans le noyau afin de permettre une régulation positive ou négative de la transcription.
Les glucocorticoïdes diminuent la transcription des gènes codant pour les différentes protéines régulatrices de la fonction immunitaire, notamment les interleukines, l'interféron gamma, le TNF-alpha ou le facteur alpha qui joue sur la nécrose tissulaire.

- Propriétés thérapeutiques des corticoïdes

Les corticoïdes présentent plusieurs propriétés. Ils possèdent une action anti-inflammatoire, celle-ci permet une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, de la synthèse de médiateurs de l'inflammation et une inhibition de l'action des molécules d'adhésion et une diminution de la différenciation et de l'activité anti-infectieuse des macrophages.
Ils possèdent également une action anti-allergique et immunosuppressive qui se manifeste par l'inhibition des réponses immunitaires à médiation cellulaire. Pour cela, ils inhibent la production des interleukines 1 et 2 qui avaient un rôle dans la prolifération des lymphocytes T. Les corticoïdes inhibent également la production d'interferon γ entraînant une diminution de l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des cellules Natural Killer (NK). Et pour finir ils diminuent le nombre de lymphocytes T circulants.
A noter que pour avoir une action anti-allergique et immunosuppressive, la posologie sera plus élevée que pour l'action anti-inflammatoire.
Les corticoïdes ont également une action vasoconstrictrice par diminution de la perméabilité capillaire.

- Pharmacocinétique des corticoïdes

Concernant l'absorption : l'absorption globale digestive est de 80%. En revanche, la prednisolone est moins bien absorbée que la prednisone.

Concernant la distribution : le pic de concentration est atteint par voie orale en 1 à 2 heures et la demi-vie plasmatique est de 205 minutes. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est variable, allant de 70 à 90% selon les molécules.

Concernant la métabolisation : nous observons un métabolisme au niveau hépatique dépendant du cytochrome P450 et l'isoenzyme CYP3AA. A noter que la prednisone est transformée en prednisolone à ce niveau-là.

Concernant l'élimination : les corticoïdes sont éliminés par voie urinaire sous forme de métabolites conjuguées ou sous forme inchangé respectivement à hauteur de 80% et 20%.

- Interactions médicamenteuses des corticoïdes

Les glucocorticoïdes présentes de nombreuses interactions médicamenteuses. (54)

Tout d'abord, la prise de corticoïdes est déconseillée avec l'acide acétylsalicylique c'est-à-dire avec l'Aspegic®, l'Aspirine®, l'Aspro®, le Kardegic® et le Resitune® car cela entraine une majoration du risque hémorragique.

En revanche certaines associations demandent une vigilance comme l'association des corticoïdes avec les anticoagulants oraux lorsque la posologie est élevée ou que le traitement est prolongé.

L'association avec les anticonvulsivants qui sont des inducteurs enzymatiques est classée dans la catégorie précaution d'emploi car elle entraine une diminution des concentrations et de l'efficacité des corticoïdes. De même que tous les médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450.

D'autres associations entre les corticoïdes et des médicaments sont classées dans la catégorie à prendre en compte. Notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens car cela peut entrainer une augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

De plus, les fluoroquinolones associées aux corticoïdes entrainent une majoration du risque de tendinopathie. Et pour finir le traitement par héparine entraine une augmentation du risque hémorragique.

- Conseils et précautions d'emploi des corticoïdes

Les corticoïdes sont administrés en prise unique le matin le plus souvent. Ils peuvent provoquer une sensation de faim, il est donc conseillé de réaliser un régime normo-calorique en évitant de manger entre les repas afin d'éviter une prise de poids. Nous pouvons également conseiller de limiter la consommation de sel pour des posologies supérieures à 20 mg par jour.
Le traitement par corticoïde dans la transplantation d'organe est un traitement prolongé à dose élevée.

4.4.2 Méthylprednisolone - Solumédrol®

La méthylprednisolone est retrouvée sous différents formes galéniques :

- Sous forme de suspension injectable : Dépo-médrol®
- Sous forme de poudre pour solution injectable : Solumédrol®
- Sous forme de comprimés : Médrol®

Selon la classification ATC, il fait partie de la classe des corticoïdes à usage systémique et plus spécifiquement à la classe des glucocorticoïdes. (65)

- Indications de la méthylprednisolone

La méthylprednisolone présente plusieurs indications notamment le traitement du rejet de greffe ainsi que la réaction du greffon contre l'hôte.

- Posologie de la méthylprednisolone

Tout d'abord, il est important de rappeler l'équivalence entre la prednisone et la méthylprednisolone, 5 milligrammes de prednisone correspondent à 4 milligrammes de méthylprednisolone. La posologie est amenée à varier selon les indications.
Dans le traitement du rejet de greffe, la posologie est de 10 à 15 mg/kg/jour. Dans le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte, la posologie peut être de 10 à 20 mg/kg/jour et monter jusqu'à 500 mg/m^2 toutes les 6 heures pendant 48 heures.
Le mode d'administration est soit par voie orale soit en intraveineux. En intraveineux, l'administration peut se faire de deux façons, soit directement en injection lente pendant 20 à 30 minutes soit en perfusion, dans un soluté. Cette corticothérapie à hautes doses dure généralement 3 à 5 jours.

- Effets indésirables de la méthylprednisolone

Tableau 10 : Les différents effets indésirables de la méthylprednisolone

Catégorie d'affections	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Affections endocriniennes et métaboliques	Irrégularités menstruelles
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline, augmentation de l'appétit, lipomatose
Affections psychiatriques	Humeur dépressive, euphorique, idées suicidaires, manie, hallucination
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection
Troubles musculo-squelettiques	Atrophie musculaire, ostéoporose, fractures, ostéonécrose, myalgie, myopathie, retard de croissance
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypo-pigmentation cutanée

- Contre-indications de la méthylprednisolone

La méthylprednisolone est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Lors de tout état infectieux ou lors de certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona)
- Dans les états psychotiques non contrôlés

La méthylprednisolone est également contre-indiquée avec la vaccination par des vaccins vivants atténués pour des patients recevant des posologies supérieures à 2 mg par jour d'équivalent-prednisone chez l'enfant et supérieure à 20 mg par jours chez l'enfant de plus de 10 kg pendant plus de 2 semaines et pendant les 3 mois suivant l'arrêt.

- Précautions d'emploi de la méthylprednisolone

Dans une étude croisée randomisée de 10 sujets sains, la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée par voie orale a été étudiée en fonction de la consommation de jus de pamplemousse. (66)

Cette étude a permis de mettre en évidence que le jus de pamplemousse entraine l'augmentation de la concentration plasmatique de 27% et la demi-vie de 35% de la méthylpredinosolone.

Nous pouvons en conclure que l'administration de jus de pamplemousse est déconseillée lors d'un traitement par méthylprednisolone.

4.4.3 Prednisone - Cortancyl®

La prednisone est un anti-inflammatoire stéroïdien, un corticoïde par voie orale. Selon la classification ATC, c'est un corticoïde à usage systémique appartenant à la famille des glucocorticoïdes. Nous retrouvons la prednisone à plusieurs dosages : comprimé de 1mg, 5 mg et 20 mg. (67)

- Indications de la prednisone

La prednisone présente de multitudes indications dans plusieurs domaines (dermatologie, endocrinologie, ORL, digestives, infectieuses, néphrologie, …). Les indications dans le domaine de la transplantation d'organe se résument à deux situations :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

Remarque : La prednisone est réservée à l'enfant de plus de 6 ans

- Posologie et mode d'administration de la prednisone

Nous nous intéressons à la posologie pour la population pédiatrique.

Tableau 11 : Les différentes posologies pédiatriques pour la prednisone

Indications	**Enfant de plus de 6 ans et plus de 25 kg**
Traitement d'attaque	0,5 à 2 mg/kg par jour
Traitement d'entretien	0,25 à 0,5 mg/kg par jour

La prednisone est un médicament par voie orale, à avaler avec de l'eau au cours d'un repas, de préférence le matin.

- Effets indésirables de la prednisone

Les effets indésirables sont surtout à craindre lorsque la prise se fait à des doses importantes ou lorsque le traitement est prolongé sur plusieurs mois.

Tableau 12 : Les effets indésirables de la prednisone

Catégorie d'affections	Effets indésirables
Troubles endocriniens et métaboliques	Syndrome de cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne, diminution de la tolérance au glucose, retard de croissance, irrégularités menstruelles
Troubles musculo-squelettiques	Atrophie musculaire, ostéoporose, fractures, ostéonécrose
Troubles digestifs	Ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, perforations et hémorragies digestives, pancréatites aiguës
Troubles cutanés	Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation
Troubles neuropsychiques	Euphorie, insomnie, excitation
Troubles oculaires	Vision floue, certaines formes de glaucome et cataracte, choriorénitopahies
Troubles cardiaques	Cardiomyopathies hypertrophiques

- Contre-indications de la prednisone

La prednisone est contre-indiquée dans plusieurs situations :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Dans tout état infectieux sauf indications spécifiées ou dans certaines viroses en évolution (hépatites, herpès, varicelle, zona)
- Lorsqu'un état psychotique est non contrôlé

Les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués avec un traitement par prednisone.

4.4.4 Prednisolone - Solupred®

La prednisolone est un corticoïde à usage systémique et un glucocorticoïde plus précisément selon la classification ATC. (68)

Nous retrouvons cette substance active dans plusieurs formes galéniques et dosages :

- Comprimé effervescent à 5 et 20 milligrammes
- Comprimé orodispersible à 5 et 20 milligrammes
- Sous forme injectable à 2,5% (hydrocortancyl®)

- Indications de la prednisolone

La prednisolone présente de multitudes indications dans plusieurs domaines (dermatologie, digestives, endocrinologie, ORL, infectieuses, néphrologie, …). Les indications dans le domaine de la transplantation d'organe se résument à deux situations :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

- Posologie de la prednisolone

Il est important de préciser qu'il existe une équivalence entre la prednisone et la prednisolone. Plus spécifiquement, 5 mg de prednisolone correspond à 5 mg de prednisone. (64)

Tableau 13 : Les différentes posologies de la prednisolone

Indications	**Population pédiatrique**
Traitement d'attaque	0,5 à 2 mg/kg par jour Soit 2 à 10 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg ou ½ comprimés à 2 comprimés à 20 mg pour un enfant de 20 mg
Traitement d'entretien	0,25 à 0,5 mg/kg par jour Soit 1 à 2 comprimés à 5 mg pour un enfant de 25 kg

L'administration se fait par voie orale au cours du repas de préférence le matin. Pour les enfants de moins de 6 ans, le comprimé orodispersible peut être délité au préalable dans un peu d'eau puis avalé. Petit conseil, il ne faut pas croquer le comprimé pour éviter l'amertume.

- Effets indésirables de la prednisolone

Les effets indésirables se rencontrent surtout lorsque les doses sont importantes ou lorsque le traitement est prolongé sur plusieurs mois.

Tableau 14 : Les différents effets indésirables de la prednisolone

Catégorie d'affections	Effets indésirables
Désordres hydroélectrolytiques	Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive
Troubles endocriniens et métaboliques	Syndrome de cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne, diminution de la tolérance au glucose, retard de croissance, irrégularités menstruelles
Troubles musculosquelettiques	Atrophie musculaire, ostéoporose, fractures, ostéonécrose
Troubles digestifs	Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, pancréatites aiguës
Troubles cutanés	Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation
Troubles neuropsychiques	Euphorie, insomnie, excitation
Troubles oculaires	Vision floue, certaines formes de glaucome et cataracte, choriorénitopahies
Troubles cardiaques	Cardiomyopathies hypertrophiques

- Contre-indications de la prednisolone

La prednisolone est contre-indiquée également dans plusieurs situations. Celles-ci sont identiques à la prednisone.

Nous pouvons rajouter une contre-indication avec la phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam dans les comprimés orodispersibles.

4.4.5 Conclusion des corticoïdes

En revanche, les corticoïdes sont à l'origine de nombreux effets indésirables comme vu précédemment lors de leurs utilisations prolongées surtout chez la population pédiatrique.

De ce fait plusieurs protocoles peuvent être mis en place afin de limiter leur utilisation, soit par leur retrait précoce soit par leur évitement complet. (69)14/06/2021 12:21:00

De nombreuses études ont analysé les bénéfices ou non d'une corticothérapie chez les enfants. Ces études ont montré que l'évitement complet des stéroïdes était sûr et efficace chez les enfants non sensibilisés après une transplantation rénale. (70)

Un protocole avec peu de corticoïde et la mise en place de thymoglobuline met en évidence une amélioration de la croissance, une fonction du greffon stable, des facteurs de risque

cardiovasculaire stables ou même améliorés. Une densité osseuse normale est également observée.(71)
En conclusion, la minimisation du traitement par corticoïdes est donc devenue l'un des principaux objectifs en transplantation pédiatrique.

4.5 Traitement anti-infectieux

La prophylaxie anti-infectieuse a pour but de diminuer les risques d'infections.
Concernant la prophylaxie antifongique, aujourd'hui il n'existe pas encore de directive internationale reconnue. (72)
Le traitement anti-infectieux consiste à une prophylaxie dont il existe plusieurs schémas selon les sérologies du donneur et du receveur.

4.5.1 Traitement et prophylaxie anti-microbienne

Cette prophylaxie concerne tous les receveurs cependant la durée peut être amené à être modifié selon les patients.
Le médicament utilisé pour cette prophylaxie est soit le Sulfamethoxazole/Trimethoprime soit le Bactrim®.(73)(56)
Ce médicament selon la classification pharmaco-thérapeutique est un antiparasitaire systémique. En revanche selon la classification ATC, il fait partie de la classe des anti-infectieux généraux à usage systémique et plus précisément de la classe des antibactérieux à usage systémique. Il appartient à la famille des sulfamides et à la famille des diaminopyrimidines.
Si on le détaille, ce médicament est une association de deux molécules, le sulfamethoxazole et le trimethoprime.
Nous pouvons le retrouver sous plusieurs formes galéniques :

- Sous forme de suspension buvable pour les nourrissons et enfants

Cette forme est composée de sulfaméthoxazole à une concentration de 200 milligrammes pour 5 millilitres et de triméthoprime à une concentration de 40 milligrammes pour 5 millilitres.
Sa conservation se fait à température ambiante durant 36 mois.

- Sous forme de comprimé

Cette forme galénique est retrouvée sous différentes concentrations.

Tout d'abord à une concentration de sulfaméthoxazole de 400 milligrammes pour 1 comprimé ainsi que de 80 milligrammes de triméthoprime.
Une autre concentration existe et elle est considérée comme « forte ». Elle met en relation le sulfaméthoxazole à une concentration de 800 milligrammes ainsi que de 160 milligrammes de triméthoprime pour 1 comprimé.

- Mécanisme d'action du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Le mécanisme d'action de ces deux molécules est sensiblement le même. Ils bloquent la synthèse des folates à différents endroits et inhibent donc les voies métaboliques qui en dépendent. Au final, cela va jouer sur la synthèse de l'ADN, de l'ARN et de protéines.
Les sulfamides vont inhiber par antagonisme compétitif la dihydrofolate synthétase. Cette action met du temps à se mettre en place et il est effectif qu'au bout de plusieurs générations bactériennes.
Alors que le triméthoprime, une dyaminipyridine, bloque la synthèse plus loin, au niveau de la dihydrofolate réductase et ce blocage est très rapide.
En conclusion, l'association des deux molécules et donc des deux mécanismes d'action permet d'avoir une synergie d'action grâce à une inhibition à plusieurs niveaux de la synthèse des folates. (74)

- Pharmacocinétique du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Concernant l'absorption : le médicament est administré par voie orale et il est rapidement absorbé à 90%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures.
Concernant la distribution : la demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9 à 11 heures alors que celle du triméthoprime est de 10 à 12 heures. En revanche cette demi-vie est plus courte chez l'enfant. Ce médicament diffuse rapide dans les tissus et dans les sécrétions. La liaison aux protéines plasmatiques est de 66% pour le sulfaméthoxazole et de 45% pour le triméthoprime. Nous notons que les deux molécules traversent le placenta et passent dans le lait maternel.
Concernant la métabolisation : nous retrouvons le sulfaméthoxazole sous forme initiale mais 85% est sous forme métabolisée. On note que les métabolites sont bactériologiquement inactifs. Concernant le triméthorpime, nous le retrouvons sont forme non métabolisée mais 25% est sous forme métabolisée. En revanche, les métabolites sont bactériologiquement actifs.

Nous pouvons également dire que le sulfaméthoxazole est un faible inhibiteur du CYP2C9 et que le triméthoprime est un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT2) et un faible inhibiteur du CYP2C8.

Concernant l'élimination : Elle se réalise essentiellement au niveau urinaire sous forme métabolisée et sous forme inchangée.

- Indications du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Nous pouvons retrouver ce médicament dans plusieurs situations. Tout d'abord dans le traitement préventif des infections à pneumocystose. Ces infections regroupent les infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé.

Il est également utilisé dans le traitement curatif des infections à pneumocystose, des infections urinaires, des otites infectieuses, des sinusites infectieuses, des infections broncho-pulmonaires, des infections digestives et de la fièvre typhoïde.

- Posologie et mode d'administration du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Concernant le Bactrim®, nous retrouvons plusieurs schémas posologiques en fonction de la forme galénique et de l'indication.

Tableau 15 : Les différents schémas thérapeutiques concernant le Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Indications	**Schéma posologique concernant la suspension buvable**	**Schéma posologique concernant les comprimés dosés à 400/80mg**	**Schéma posologique concernant les comprimés dosés à 800/160 mg**
Traitement préventif de la pneumocystose	De 20 à 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et de 2 à 4 mg/kg/jour de triméthoprine à une fréquence allant de 3 fois par semaine à 1 fois par jour	De 2 comprimés 3 fois par semaine à 2 comprimés par jour	De 1 comprimé 3 fois par semaine à 1 comprimé par jour
Traitement curatif de la pneumocystose	100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et de 20mg/kg/jour de triméthoprine réparties en 2 prises par jour	De 80 à 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et de 20mg et de 16 à 20 mg/kg/j de triméthoprine 3 à 4 prises par jour	De 80 à 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et de 20mg et de 16 à 20 mg/kg/j de triméthoprine 3 à 4 prises par jour
Traitement curatif des infections urinaires, otites et sinusites infectieuse et infections bronchopulmonaires	30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et de 6mg/kg/jour de triméthoprine répartie en 2 prises par jours	6 comprimés en prise unique	3 comprimés en prise unique

La suspension buvable s'administre par voie orale au cours d'un repas à l'aide de la cuillère-mesure de 5 millilitres. Sachant que 1 cuillère-mesure contient 200 milligrammes de sulfaméthoxazole et 40 milligrammes de triméthoprime.

- Effets indésirables du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Tableau 16 : Les différents effets indésirables du Sulfamethoxazole/Triméthoprime

Catégories d'affections	Fréquence et type d'EI
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausées et vomissements Peu fréquent : diarrhée, colite pseudomembraneuse Rare : glossite, stomatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent : élévation des transaminases Peu fréquent : élévation de la bilirubine, hépatite Rare : cholestase
Affections rénales et des voies urinaires	Fréquent : augmentation de la créatinine sérique et du taux d'azote uréique sanguin Peu fréquent : altération de la fonction rénale Rare : cristallurie
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent : érythème pigmenté fixe, dermatite exfoliative, rash, érythème, prurit Peu fréquent : urticaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare : leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, anémie
Affections psychiatriques	Rare : hallucinations
Affections du système nerveux	Peu fréquent : convulsions Rare : neuropathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare : hypoglycémie
Infections et infestations	Peu fréquent : infections fongiques (candidoses)

- Contre-indications du Sulfamethoxazole/Trimethoprime

Le prise de ce médicament est contre-indiqué dans plusieurs situations :

- Chez les prématurés et les nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants
- En cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
- En cas d'association avec le méthotrexate
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique
- En cas d'insuffisance rénale sévère

- Interactions médicamenteuses du Sulfamethoxazole/Trimethoprime

Tout d'abord, nous allons voir les interactions propres au triméthoprime.
La prise est déconseillée en association avec les médicaments hyperkaliémants. Dans cette catégorie, nous retrouvons les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines, les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.
La prise de triméthoprime est également déconseillée avec le répaglinide. Nous pourrons alors observer un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide par inhibition de son métabolisme hépatique.
D'autres associations nécessitent une précaution d'emploi comme l'association avec la metformine car elle peut entrainer une augmentation des concentrations de celle-ci.
D'autre part, l'association avec le paclitaxel risque également de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques du triméthoprime par inhibition de son métabolisme. L'association avec le pyriméthamine peut également entrainer une anémie mégaloblastique.
L'Association avec la ciclosporine doit être prise en compte par le médecin car cela peut entrainer une augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations sanguines de ciclosporine.

De plus, voyons les interactions propres au sulfaméthoxazole.
Il existe des associations déconseillées notamment avec les anti-vitamines K comme la warfarine, le fluindione et l'acénocoumarol. Cette association entraine une augmentation de l'effet de l'anti-vitamine K qui aura pour conséquence un risque hémorragique.
L'association avec la phénytoïne et la fosphénytoïne est également déconseillée car elle a pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant entrainer une toxicité par inhibition de son métabolisme.

Voyons maintenant les interactions médicamenteuses communes aux 2 composés. L'association avec les substances susceptibles de donner des torsades de pointes est déconseillée. L'association avec les sulfamides hypoglycémiants doit être pris en compte par le médecin.
Et pour finir, l'utilisation de ce médicament n'est pas conseillée en période l'allaitement.

4.6Traitement et prophylaxie antivirale

4.6.1 Valganciclovir-Rovalcyte®

Ce médicament est un antiviral agissant sur les virus du groupe Herpes. Dans ce groupe nous retrouver les Herpes simplex virus, l'Herpes virus humain (HHV6), le cytomagalovirus (CMV), le varicelle-zona virus et le virus Epstein-Barr (EBV). (56)

Selon la classification ATC, ce médicament appartient à la classe des anti-infectieux généraux à usage systémique et plus précisément à la casse des antiviraux. (75)

Nous pouvons rencontrer plusieurs formes galéniques :

- Rovalcyte® comprimé – 450 mg
- Rovalcyte® suspension buvable 50mg/mL

- Mécanisme d'action du valganciclovir

Ce médicament fait partie de la famille des antiviraux à action directe, c'est-à-dire qu'il a une action au niveau des nucléosides et des nucléotides.

Plus précisément, le valganciclovir est transformé en ganciclovir triphosphate qui est une molécule active. Cette molécule inhibe la réplication du groupe herpès virus.

L'action virustatique se réalise grâce à l'inhibition de la synthèse de l'ADN virale par deux mécanismes. Tout d'abord, par l'inhibition compétitive de l'ADN-polymérase virale ce qui empêche l'incorporation du désoxyguanoside triphosphate dans l'ADN ou par l'incorporation du ganciclovir triphasphate dans l'ADN virale ce qui a pour conséquence l'arrêt de l'élongation de l'ADN ou sa limitation.

- Pharmacocinétique du valganciclovir

Concernant l'absorption : l'absorption du valganciclovir se réalise à partir du tube digestif et il est rapidement métabolisé en ganciclovir au niveau de la paroi intestinale et du foie.

La biodisponibilité est d'environ 60% et on note que l'exposition est similaire en fonction de l'organe greffé et en fonction de la forme pharmaceutique (comparaison solution buvable-comprimé).

Concernant la distribution : la liaison du valganciclovir aux protéines plasmatiques n'a pas été déterminée.

Concernant la métabolisation : le valganciclovir est rapidement métabolisé en ganciclovir et aucun autre métabolite n'a été détecté.

Concernant l'élimination : le métabolite du valganciclovir est éliminé via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active.

- Indications du valganciclovir

Ce médicament est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) mais l'efficacité pour une population pédiatrique n'a pas été établie au cours d'études cliniques.

Il est également indiqué en prophylaxie pour les infections à cytomégalovirus chez les patients CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

- Posologie et mode d'administration du valganciclovir

La posologie pour la population pédiatrique en prévention d'une infection à CMV se détermine en fonction de la fonction rénale et de la surface corporelle du patient selon une formule. Le médicament est administré par voie orale et pris au cours d'un repas.

- Effets indésirables du valganciclovir

Tableau 17 : les différents effets indésirables du valganciclovir

Catégories d'affections	Fréquence et type d'EI
Infections et infestations	Très fréquent : candidoses, infection des voies respiratoires supérieurs Fréquent : septicémie, grippe, infection des voies urinaires, cellulite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : neutropénie, anémie Fréquent : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent : hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : diminution de l'appétit Fréquent : diminution du poids
Affections psychiatriques	Fréquent : dépression, état confusionnel, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées Fréquent : insomnie, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, paresthésies, hypoesthésie, crises d'épilepsie, dysgueusie
Affections oculaires et auriculaire	Fréquent : altération de la vision, décollement de la rétine, corps flottants du vitré, douleur oculaire, conjonctivite, œdème maculaire, douleurs auriculaire
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales Fréquent : dyspepsie, flatulences, douleurs abdominales, constipation, ulcération buccale, dysphagie, pancréatite, distension abdominale
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de la phosphatase alcaline sérique, anomalie de la fonction hépatique, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : dermatite Fréquent : sueurs nocturnes, prurit, rash, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : dorsalgies, myalgies, arthralgies, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : altération de la fonction rénale, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatininémie
Troubles généraux	Très fréquent : fatigue, pyrexie Fréquent : douleur, frissons, malaise, asthénie

- Contre-indications du valganciclovir

Le valganciclovir est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active mais également au ganciclovir ou à l'un des excipients. Il est également contre-indiqué durant l'allaitement.

- Interactions médicamenteuses du valganciclovir

Les différentes interactions attendues sont celles que l'on peut observer avec le ganciclovir étant donné que le valganciclovir est très rapidement et largement métabolisé en ganciclovir. (54)
Nous pouvons observer des interactions pharmacodynamiques. L'association avec imipénème-cilastatine (Tienam®) peut entraîner des crises d'épilepsie et l'association avec zidovudine (Retrovir®) entraine une majoration du risque de neutropénie et d'anémie. L'association avec la flucytosine (Ancotil®) peut également entrainer une toxicité hématologique.
Il faut également prendre en compte que le valganciclovir peut altérer la fonction rénale lors de la mise en place de médicament néphrotoxiques.

4.6.2 Valaciclovir-Zelitrex®

Le valaciclovir est un antiviral contre le virus du groupe Herpes. Selon la classification ATC, le médicament fait partie de la famille des antiviraux à usage systémique et à action directe.
Nous le rencontrons uniquement sous la forme comprimée dosé à 500mg .(50)(56)(76)

- Mécanisme d'action du valaciclovir

Le valaciclovir est rapidement transformé par une enzyme, l'hydrolase valaciclovir en aciclovir. L'aciclovir est un analague nucléosidique purinique (guanine). L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpès-virus. Il va inhiber de manière compétitive la synthèse de l'ADN viral et plus précisément il va inhiber l'ADN polymérase virale après son activation par une enzyme, la thymidine-kinase virale. L'aciclovir va donc stopper la synthèse de l'ADN viral et ainsi la réplication virale est bloquée.

- Pharmacocinétique du valaciclovir

Concernant l'absorption : la biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est plus élevée que celle de l'aciclovir oral. Le valaciclovir est bien absorbé et métabolisé rapidement et presque intégralement. A noter, la vitesse et le taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose, on aura donc une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 milligrammes.

Concernant la distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est très faible.

Concernant la métabolisation : Comme dit précédemment, le valaciclovir est métabolisé en aciclovir et en L-valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. Le valaciclovir et l'aciclovir ne sont pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

Concernant l'élimination : le valaciclovir est éliminé dans les urines principalement sous forme d'aciclovir. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir est d'environ 3 heures. A noter que l'élimination est corrélée à l'état de la fonction rénale, l'exposition à l'aciclovir augmentera avec l'aggravation de l'insuffisance rénale.

- Indications du valaciclovir

Le valaciclovir présente plusieurs indications. Nous verrons uniquement celles concernant le sujet immunodéprimé :

- Traitement du zona
- Traitement et prévention des infections cutanées et muqueuses à l'Herpes simple virus (HSV)
- Traitement et prévention des infestions récurrentes oculaires à HSV
- Prophylaxie des infestions et maladies à CMV, après une transplantation d'organe

- Posologie du valaciclovir

Nous verrons uniquement les posologies pour les sujets immunodéprimés.

Tableau 18 : Les schémas thérapeutiques du valaciclovir

Indications	Schéma thérapeutique
Infections par le virus varicelle-zona : traitement du zona et zona ophtalmique	1000 mg 3 fois par jour pendant au moins 7 jours ATTENTION posologie diminuée en fonction de la clairance de la créatinine
Traitement infections à virus Herpes simples (HSV)	1000 mg 2 fois par jours pendant au moins 5 jours
Prévention des infections à virus Herpes simplex (HSV)	500 mg 2 fois par jour au long cours. Réévaluation entre 6 à 12 mois après l'initiation
Prévention des infections et maladies à cytomégalovirus (CMV)	2000 mg 4 fois par jour pendant 90 jours Susceptible d'être prolongé

A noter que les posologies doivent être diminuées en fonction soit de la clairance de la créatinine soit de la fonction rénale.

- Effets indésirables du valaciclovir

Tableau 19 : les différents effets indésirables du valaciclovir

Catégories d'affections	Fréquence et type d'EI
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : leucopénie, thrombopénie
Affections psychiatriques et du système nerveux	Très fréquent : céphalées Fréquent : sensation de vertiges Peu fréquent : confusion, hallucinations, altération de la conscience, tremblements, agitation
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausées, diarrhées, vomissements Peu fréquent : inconfort abdominal
Affections respiratoires	Peu fréquent : dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruptions cutanées incluant photosensibilité, prurit Peu fréquent : urticaire
Affections hépatobiliaires et rénales	Peu fréquent : augmentation réversible des résultats des tests bilan hépatique, douleur rénale, hématurie

- Contre-indications du valaciclovir

Les seules contre-indications sont dues à une hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients.

- Interactions médicamenteuses du valaciclovir

L'administration du valaciclovir et de médicaments néphrotoxiques demande une attention particulière, notamment chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale.
Dans les médicaments néphrotoxiques, nous notons les aminosides, les organoplatines, les produits de contrastes iodés, le méthotrexate, la pentamidine (Pentacarinat®), le foscarnet (Foscavir®), la ciclosporine et le tacrolimus.

4.6.3 Ganciclovir – Cymevan®

Le ganciclovir est un antiviral à usage systémique et à action directe contre les virus du groupe Herpes selon la classification ATC. (77)
Nous notons qu'il existe uniquement sous forme injectable, c'est-à-dire sous forme de poudre à diluer pour perfusion par voie intraveineuse. Ce médicament n'est pas disponible en ville, son usage est réservé à l'hôpital.(50)(56)

- Mécanisme d'action du ganciclovir

Le ganciclovir est un analogue synthétique de la 2'-désoxyfuanosine qui inhibe la réplication des herpès virus.
Il entraine l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN provoquant l'arrêt ou la limitation de l'élongation.

- Pharmacocinétique du ganciclovir

Concernant la distribution : le volume de distribution se détermine en fonction du poids corporel du patient. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien.
Concernant la métabolisation : le ganciclovir est peu métabolisé
Concernant l'élimination : le ganciclovir est principalement éliminé par excrétion rénale c'est-à-dire via les urines sous forme inchangée.

- Indications du ganciclovir

Le ganciclovir est indiqué dans deux situations :

- Traitement des infections à cytomégalovirus chez les patients immunodéprimés
- Prévention des infections à cytomégalovirus

- Posologie du ganciclovir

La posologie se décompose en deux parties, le traitement d'attaque où la posologie est de 5 mg/kg en intraveineux 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours. Puis il y a le traitement d'entretien à une posologie de 5mg/kg en intraveineux 1 fois par jour ou 6mg/kg 5 jours sur 7 pendant un temps déterminé.

En prophylaxie des infections à cytomégalovirus, la posologie varie également. Le traitement d'induction à une posologie de 5mg/kg en intraveineux 2 fois par jour pendant 7 à 14 jours puis le traitement d'entretien avec une posologie de 5 mg/kg en intraveineux 1 fois par jour ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours sur 7 pendant un temps déterminé.

- Effets indésirables du ganciclovir

Tableau 20 : Les différents effets indésirables du ganciclovir

Catégories d'affections	Fréquence et type d'EI
Infections et infestations	Très fréquent : infections à candida et des voies respiratoires supérieures Fréquent : septicémie, grippe, infection de voies urinaires, cellulite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : neutropénie, anémie Fréquent : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie,
Affections du système immunitaire	Fréquent : hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : diminution de l'appétit Fréquent : Diminution du poids
Affections psychiatriques	Fréquent : dépression, état confusionnel, anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées Fréquent : insomnie, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, paresthésies, hypoesthésie, crises d'épilepsie, dysgueusie
Affections oculaires et auriculaires	Fréquent : altération de la vision, décollement de la rétine, corps flottant du vitré, douleur oculaire et auriculaire, conjonctivite, œdème maculaire
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales Fréquent : dyspepsie, flatulences, constipation, ulcération buccale, dysphagie, distension abdominale, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de la phosphatase alcaline sérique, anomalie de la fonction hépatique, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Très fréquent : dermatite Fréquent : sueurs nocturnes, prurit, rash, alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : dorsalgies, myalgies, arthralgies, spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : altération de la fonction rénale, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatininémie
Troubles généraux	Très fréquent : pyrexie, fatigue Fréquent : réaction au site d'injection, douleur, frisson, malaise, asthénie

- Contre-indications du ganciclovir

Le ganciclovir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, au valganciclovir ou à l'un des excipients. Il est également contre-indiqué pendant l'allaitement.

- Interactions médicamenteuses du ganciclovir

Les interactions seront sensiblement les mêmes que celle rencontrées pour la valganciclovir. (54)

Au niveau des interactions pharmacodynamiques, l'association avec l'imipénème-cilastatine (Tienam®) peut entrainer des crises d'épilepsie. L'association avec la zidovudine (Retrovir®) peut entrainer une augmentation de la toxicité hématologique avec un risque plus élevé de neutropénie et anémie.

4.7 Traitement et prophylaxie antifongique

4.7.1 Fluconazole-Triflucan®

Le fluconazole est un antifongique systémique de la famille des azolés. Selon la classification ATC, c'est un antimycosique à usage systémique et c'est un dérivé triazolé.(50)(56)

Nous pouvons le retrouver sous plusieurs formes galéniques :

- Triflucan® 50, 100, 200 mg en gélule
- Triflucan®10mg/mL ou 40mg/mL en poudre pour suspension buvable
- Trifluxan® 2mg/mL en solution pour perfusion, uniquement en utilisation hospitalière

- Mécanisme d'action du fluconazole

Le fluconazole inhibe la déméthylation du lanostérol médiée par le cytochrome P450. Cette déméthylation est une étape importante dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. Celui-ci est l'un des constituant de la membrane cellulaire fongique. Leur action est donc fongistatique. (62)

- Pharmacocinétique du fluconazole

Concernant l'absorption : le fluconazole est bien absorbé par voie orale. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire et les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose.

Concernant la distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12%) mais il pénètre bien dans les liquides corporels. Il s'accumule dans la couche cornée, l'épiderme, le derme et les glandes sudoripares.

Concernant la métabolisation : le fluconazole est métabolisé en faible quantité. Il est un inhibiteur modéré des iso-enzymes CYP2C9 et CYP3A4 et un inhibiteur puissant du CYP2C19.

Concernant l'élimination : la demi-vie d'élimination est d'environ 15 à 18 heures chez l'enfant et la principale voie d'élimination est rénale sous forme inchangés principalement (80%).

- Indications du fluconazole

Le fluconazole est indiqué pour la population pédiatrique âgés de 0 à 17 ans dans les infections fongiques, et plus précisément dans les traitements des candidoses des muqueuses et des candidoses invasives. Mais également dans le traitement des méningites à cryptocoques et dans le traitement d'entretien pour prévenir les récidives.

Et il est indiqué spécifiquement pour la prophylaxie des infections à candida pour les patients immunodéprimés

- Posologie et mode d'administration du fluconazole

Les posologies sont amenées à être modifiées selon l'indication et l'âge du patient. La posologie pour la population pédiatrique ne doit pas dépasser 400 mg jour en 1 seule prise.

Tableau 21 : Les différents schémas thérapeutiques du fluconazole en fonction de l'âge

Indication	**Nouveau-nés à terme (âgés de 0 à 27 jours)**	**Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans)**	**Adolescents (âgés de 12 à 18 ans)**
Candidoses œsophagiennes et oropharyngées	Dose initiale : 6mg/kg Dose suivante : 3mg/kg toutes les 48 à 72 heures	Dose initiale : 6mg/kg Dose suivante : 3mg/kg 1 fois par jour	La dose maximale est de 400 mg par jour. Le prescripteur détermine la posologie la plus adaptée en fonction du poids et du développement pubère de l'enfant
Candidoses invasives et méningites à cryptocoques	6 à 12 mg/kg toutes les 48 à 72 heures	6 à 12 mg/kg 1 fois par jour	
Traitement d'entretien pour prévenir les récidives méninges à cryptocoques	6mg/kg toutes les 48 à 72 heures	6 mg/kg 1 fois par jour	
Prophylaxie dans les infections à Candida pour les patients immunodéprimés	3 à 12 mg/kg toutes les 48 à 72 heures	3 à 12 mg/kg 1 fois par jour	

Les gélules doivent être avalées avec de l'eau au cours ou en dehors des repas. Elles ne doivent pas être ouvertes, on ne doit pas les croquer ni les écraser et ni les mâcher.

- Effets indésirables du fluconazole

Tableau 22 : Les différents types d'effets indésirables du fluconazole

Catégorie d'affections	Fréquence et type d'effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, nausées
Affections hépatobiliaires	Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate amiotransferase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent : éruption cutanée

- Contre-indications du fluconazole

Le fluconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux dérivés azolés ou à l'un des excipients et en cas de traitement en cours à base de dompéridone (Motilium®). (54)

Nous pouvons également observer des associations médicamenteuses contre-indiquées et communes à tous les dérivés azolés : l'association entre les dérivés azolés, le cisapride et le pimozine car cela entraine un risque de torsade de pointe.

Et l'association avec les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) qui entraine un risque d'ergotisme.

- Interactions médicamenteuses du fluconazole

Tout d'abord voyons les interactions médicamenteuses communes à tous les dérivés azolés (78) L'association avec l'halofantrine entraine un risque de torsade de pointe. L'association avec les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) a pour conséquence une augmentation des concentrations des immunosuppresseurs. L'association avec la phénytoïne entraine une augmentation des concentrations de la phénytoïne ou la diminution des concentrations de l'antifongiques selon les dérivés azolés.

De plus, certaines associations entre le fluconazale et certains médicaments sont déconseillées. Par exemple, la prise d'anticoagulants oraux tel que l'apixaban (Eliquis®) ou le rivaroxaban (Xarelto®) entraine une augmentation des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux. Les effets indésirables de la colchicine ou de l'oxycodone peuvent être augmentés lors

d'une prise concomitante avec le fluconazole. Les concentrations plasmatiques de l'ibrutinib (Imbruvica®) et de l'olaparib (Lynparza®) peuvent être augmentées lors de la prise de fluconazole alors que celles de la rifampicine (Rifadine®) peuvent être diminuées.

Certaines associations sont à utiliser avec précaution, notamment la prise d'amiodarone qui peut entrainer un allongement de l'intervalle QT. Les effets des anti-vitamines K peuvent être augmentés ce qui entraine un risque hémorragique. De plus, la prise de sulfamides hypoglycémiants peut entrainer une augmentation des manifestations d'hypoglycémique. Il faudra donc surveiller plus attentivement la glycémie.
Certaines associations entrainent une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments ce qui peut engendrer des effets indésirables et une toxicité. Ces médicaments sont le midazolam (Buccolam®), le nevirapine (Viramune®), la rifabutine (Mycobutin®), l'ivacaftor (Orkambi®), la carbamazépine (Tegretol®) pour des doses de fluconazole supérieure à 200 mg par jour et la théophylline (dilatrane®).
Et pour terminer, la prise de losartan (Cozaar®) peut entrainer une diminution de son efficacité, sa prise est donc à prendre en compte par le médecin.

4.7.2 Voriconazole – Vfend®

Le voriconazole est un antifongique systémique et il fait partie de la famille des azolés.
Selon la classification ATC, le voriconazole est un antimycosique à usage systémique et c'est un dérivé triazolé. (79)
Nous pouvons le rencontrer sous différentes formes galéniques :

- Poudre pour suspension buvable à 40mg/mL
- Poudre pour solution pour perfusion en intraveineux à 200 mg
- Comprimé pelliculé à 50 mg et 200 mg

- Mécanisme d'action du voriconazole

Le voriconazole inhibe le déméthylation du 14-alpha-lanostérol médié par le cytochrome P450 fongique. La déméthylation du 14-alpha-lanostérol est une phase essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique qui est un constituant de la membrane cellulaire fongique.

- Pharmacocinétique du voriconazole

Concernant l'absorption : le voriconazole est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité peut être limitée chez la population pédiatrique du fait d'un phénomène de malabsorption.

Concernant la distribution : nous avons une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58%. L'exposition pour la population ayant un poids faible est moins importante par comparaison aux adultes. Il faudra donc adapter les posologies en fonction du poids du patient.

Concernant la métabolisation : le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4). Nous observons une variabilité interindividuelle importante.

Concernant l'élimination : le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique et on le retrouve dans les urines.

A noter que pour la population pédiatrique, nous retrouvons une capacité d'élimination plus élevée du fait d'un rapport entre la masse hépatique et la masse corporelle plus élevé.

- Indications du voriconazole

Le voriconazole est un antifongique à large spectre, il présente donc plusieurs indications. Il est utilisé dans le traitement des aspergilloses invasives, des candidémies, des infections invasives graves à candida résistant au fluconazole et dans le traitement des infections fongiques graves. Il est réservé aux patients atteints d'infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital.

Nous pouvons également le rencontrer dans le cadre d'une prophylaxie concernant les infections antifongiques chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque.

- Posologie et mode d'administration du voriconazole

Nous verrons uniquement les posologies pédiatriques :

Pour les enfants et jeunes adolescents de poids faible de 2 à 12 ans, nous administrons d'abord une dose de charge de 9mg/kg 2 fois par jour par voie intraveineuse puis nous passons en dose d'entretient le 2ème jour. Cette dose est de 8mg/kg 2 fois par jour en intraveineux ou 9mg/kg avec une dose maximale de 350mg 2 fois par jour par voie orale.

Concernant les adolescents, les posologies sont en fonction du poids et détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23 : Les différents schémas thérapeutiques du voriconazole

	Voie intraveineuse	**Voie orale patients plus de 40kg**	**Voie orale patients de moins de 40 kg**
Dose de charge : pendant 24 heures	6mg/kg 2 fois par jour	400 mg ou 10 ml de suspension buvable 2 fois par jour	200 mg ou 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour
Dose d'entretien	4mg/kg 2 fois par jour	200 mg ou 5 mL de suspension buvable 2 fois par jour	100 mg ou 2,5 mL de suspension buvable fois par jour

Le voriconazole doit être pris en dehors des repas c'est-à-dire au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

- Effets indésirables du voriconazole

Tableau 24 : Les différents effets indésirables du voriconazole

Catégories d'affections	Fréquence et type d'EI
Infections et infestations	Fréquent : sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : agranylocytose, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie, leucopénie, anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : œdème périphérique Fréquent : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent : dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées Fréquent : convulsion, syncope, tremblements, hypertonie, raideur de la nuque, tétanie, paresthésie, somnolence, étourdissements
Affections oculaires	Très fréquent : atteintes visuelles Fréquent : hémorragie rétinienne
Affections cardiaques	Fréquent : arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Fréquent : hypotension, phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : détresse respiratoire, dyspnée, dyspnée d'effort Fréquent : syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées Fréquent : chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite
Affections hépatobiliaires	Très fréquent : anomalie des tests de la fonction hépatique Fréquent : ictère, ictère cholestatique, hépatite y compris les hépatites médicamenteuses, hépatite toxique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : rash Fréquent : dermatite exfoliative, alopécie, éruption maculopapuleuse, prurit, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : insuffisance rénale aiguë, hématurie
Troubles généraux	Très fréquent : pyrexie Fréquent : douleurs thoraciques, œdème facial, asthénie, frissons

- Contre-indications du voriconazole

Le voriconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou en cas d'administration concomitante des substrats du cytochrome 3A4.

Il est également contre-indiqué avec :

- La rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital, cela entraine une diminution de la concentration du voriconazole.
- L'efavirenz à des doses supérieures ou égales à 400 mg par jour, cela entraine une diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole et une augmentation des concentrations plasmatiques de l'efavirenz. de même que le ritonavir à des doses minimums de 400 mg 2 fois par jour
- La prise de quinidine (Quinimax®) peut engendrer un risque de torsade de pointe.
- La prise de sirolimus peut entrainer une augmentation des concentrations de celui-ci

- Interactions médicamenteuses du voriconazole

Le viroconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochromone P450, le CYP2C19, le CYP2C9 et le CYP3A4 et il inhibe leur activité.

Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes entrainent donc une augmentation ou une réduction des concentrations plasmatique du médicament. Le voriconazole peut donc augmenter les concentrations des substances métabolisés par ces isoenzymes du fait de leurs inhibitions.

Comme vu précédemment, nous avons des interactions médicamenteuses communes aux dérivés azolés.

Nous observons également des associations déconseillées propres au voriconazole (78).

Certains médicaments voient leur effet augmenté avec le voriconazole, nous pouvons citer les anticoagulants oraux et les sulfamides hypoglycémiants.

Certains médicaments entrainent la diminution des concentrations du voriconazole et donc une perte d'efficacité, cela concerne la rifabutine (Rifadine®) et les inhibiteurs des protéases boostés par le ritonavir.

Et pour finir la prise d'irinotecan entraine un risque majoré des effets indésirables du voriconazole.

4.7.3 Amphotéricine B – Fungizone®

L'amphotéricine B est un antifongique à visée digestive, un antifongique local.
Selon la classification ATC, l'amphotéricine B est un antidiarrhéique, un anti-inflammatoire, un anti-infectieux intestinal et un antibiotique. (62)
Nous pouvons le retrouver sous plusieurs formes galéniques :

- Forme injectable réservée aux hôpitaux
- Forme orale : sous forme de suspension buvable à 10%

- Mécanisme d'action de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antifongique, fongistatique et fongicide selon la concentration utilisée. L'amphotéricine B se fixe sur l'ergostérol et empêche donc son incorporation dans la membrane fongique. Ceci entraine la perméabilité de la membrane et donc entraine une lyse cellulaire. (80)

- Pharmacocinétique de l'amphotéricine B

La pharmacocinétique de l'amphotéricine B est encore aujourd'hui mal connue. Elle présente une faible biodisponibilitée du fait qu'elle est très peu absorbée par muqueuse digestive. Son action anti-candidosique se fait donc principalement localement.

- Indications de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B est indiquée dans le traitement des candidoses intestinales, vaginales et cutanées et en prévention des candidoses pour les patients à risque (prématurés, immunodéprimés ou sous chimiothérapie).

- Posologie et mode d'administration de l'amphotéricine B

Nous pouvons observer plusieurs schémas thérapeutiques en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Le traitement peut être par voie orale ou par voie buccale sous forme de bain de bouche.
Pour les nourrissons et les enfants de moins de 30kg, par voie orale la posologie est de 50 mg/kg/jour administré en 2 à 3 prises pendant 15 à 21 jours. La prise se fait en dehors des repas à l'aide de la pipette doseuse. Il faut bien agiter le flacon avant l'emploi

Par voie buccale, l'utilisation se fait sous forme de bain de bouche, 3 à 4 par jour. L'administration se fait toujours en dehors des repas et il faut bien agiter le flacon avant l'emploi.

Pour les enfants de plus 30kg ou à partir de 10 ans, la posologie par voie orale est de 3 cuillères à café par jour soit 15 millilitres administrés en 2 ou 3 prises de préférence en dehors des repas pendant 15 à 21 jours.
Par voie buccale la posologie reste inchangée par rapport au nourrissons et enfants de moins de 30kg.
La conservation de l'amphotéricine B doit se faire à une température inférieure à 25° degrés soit à température ambiante.

- Effets indésirables de l'amphotéricine B

Tableau 25 : les effets indésirables de l'amphotéricine B

Catégories d'affections	Type d'effets indésirables
Troubles du système immunitaire	Prurit, réaction allergique, irritation cutanée et des muqueuses, dyspnée
Troubles généraux	Céphalées
Affections gastro-intestinaux	Fréquent : nausées, vomissements

- Contre-indications de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et en cas d'infection fongique invasive.

- Interactions médicamenteuses de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B ne présente pas de contre-indication ou d'association déconseillée avec des médicaments. Nous pouvons voir uniquement des précautions d'emploi ou des associations à prendre en compte. (54)
L'association de l'amphotérine B par voie intraveineuse avec les aminosides ou la ciclosporinet et le tacrolimus entraine une augmentation des effets néphrotoxiques. Tout comme l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques.
De plus, l'association avec des médicaments hypokaliémiants peut entrainer un risque d'hypokaliémie supplémentaire. Il faut également être vigilant lors de la prise de digoxine car il existe un risque majoré d'effets toxiques favorisés par l'hypokaliémie.

Et pour terminer, l'association avec des substances susceptibles de donner des torsades de pointes doit engendrer une précaution d'emploi du au risque majoré de troubles du rythme ventriculaire.

4.7.4 Caspofungine – Cancidas®

La caspofungine est un antifongique systémique de la famille des échinocandines.
Selon la classification ATC, la caspofungine est un antimycosique à usage systémique.
Nous pouvons le retrouver uniquement sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion à 50 mg ou à 70 mg. En revanche, ce médicament n'est pas à l'heure d'aujourd'hui disponible en ville. (81)

- Mécanisme d'action de la caspofungine

L'acétate de caspofungine inhibe la synthèse d'un constituant de la paroi cellulaire des champignons filamenteux et des levures. Ce médicament est efficace contre les espèces Aspergillus et Candida.
Nous pouvons l'utiliser lors de résistances intrinsèques au fluconazole à l'Amphotéricine B par exemple.

- Pharmacocinétique de la caspofungine

La caspofungine présente une forte fixation à l'albumine à hauteur de 97%. Il est dégradé spontanément puis éliminé par voie urinaire et fécale. Il présente une demi-vie d'élimination de 12 à 15 jours.
De plus, nous observerons un passage transplacentaire et dans le lait maternel. (56)

- Indications de la caspofungine

La caspofungine est indiqué en cas de candidose invasive chez les patients adultes et pédiatriques ; en cas d'aspergillose invasive chez les patients adultes et pédiatriques résistants ou intolérants à l'amphotéricine B et/ou à l'itraconozole.
Elle est également indiquée dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes et pédiatriques présentant une neutropénie fébrile.

- Posologie et mode d'administration de la caspofungine

Concernant la population pédiatrique (de 12 mois à 17 ans), la posologie est fixée en fonction de la surface corporelle. On verra donc une dose de charge unique de 70mg/m^2 sans dépasser 70 mg par jour et la poursuite du traitement se fait à une dose de 50mg/m^2.

- Effets indésirables de la caspofungine

Concernant la population pédiatrique, en plus des effets indésirables similaires à ceux observés chez les adultes on observe le plus souvent de la fièvre, le rash et des céphalées.

Tableau 26 : Les effets indésirables pédiatriques de la caspofungine

Catégories d'affections	**Fréquence et type d'effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : hyperéosinophilie
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées
Affections vasculaires et cardiaque	Fréquent : bouffées vasomotrices, hypotension artérielle, tachycardie
Affections hépatobiliaires	Fréquent : élévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent : rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fièvre Fréquent : frissons, douleur au point de perfusion
Investigations	Fréquent : hypokaliémie, hypomagnésémie, élévation du glucose, diminution ou augmentation du phosphore

- Contre-indications de la caspofungine

La caspofungine est uniquement contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- Interactions médicamenteuses de la caspofungine

La caspofungine présente peu d'interaction médicamenteuse, son utilisation est déconseillée en association avec la ciclosporine. Elle est à utiliser avec précaution avec le tacrolimus et avec les inducteurs enzymatiques tel que la Rifampicine. (56)

En conclusion de cette première partie, la transplantation d'organe(s) solide(s) en pédiatrie est un défi de par la complexité de la procédure mais également de par la complexité du traitement et des complications. En effet, suite à la transplantation, l'équipe médicale met en place un traitement que le patient devra prendre à vie. Cela a donc un impact sur le quotidien du patient. De plus, les patients jeunes ont plus de risque de rejet du fait du risque de non-adhérence par exemple. Une pris en charge multidisciplinaire est en donc importante pour accompagner le patient et sa famille, et ainsi limiter les complications éventuelles.

Partie 2 : La conciliation médicamenteuse en pédiatrie

1. Généralités

1.1 La problématique

1.1.1 Définition - Contexte

La conciliation médicamenteuse est une activité de pharmacie clinique qui émerge depuis quelques années en France. Elle a été définie par la Haute Autorité de Santé en 2015 comme étant « un processus formalisé qui prend un compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. » (82)

1.1.2 Les différents types de conciliation médicamenteuse

1.1.2.1 La conciliation médicamenteuse proactive

La conciliation médicamenteuse est dite proactive lorsque la rédaction de la première ordonnance hospitalière à l'admission (ordonnance médicamenteuse à l'admission ou OMA), est réalisée après le recueil des médicaments pris par le patient. Lors d'un Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO), (83) ce système permet de prévenir d'éventuelles erreurs médicamenteuses lors de la rédaction de la première ordonnance telles que l'omission de certains médicaments et les erreurs de posologie. (82)

1.1.2.2 La conciliation médicamenteuse rétroactive

La conciliation médicamenteuse est dite rétroactive lorsque la rédaction de la première ordonnance hospitalière à l'admission (OMA), est réalisée avant l'établissement de la liste des médicaments pris par le patient lors d'un BMO. (82) Ce système peut être à l'origine de divergences, celles-ci seront expliquées ultérieurement.

1.1.3 La conciliation des traitements médicamenteux intégrée aux activités de la pharmacie clinique

La conciliation des traitements médicamenteux doit être considérée comme une des étapes dans la prise en charge globale du patient. La pharmacie clinique est définie selon Walton en 1961 comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Pour cela, l'utilisation de l'analyse pharmaceutique des thérapeutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient ainsi que le conseil, la surveillance du traitement et le suivi pharmaceutique sont indispensables.

En 2016, la Société Française de Pharmacie Clinique a donné une nouvelle définition de la pharmacie clinique : « la pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants ». (84)

La conciliation médicamenteuse est donc intégrée pleinement dans les activités de pharmacie clinique étant donné qu'elle permet la continuité des traitements médicamenteux tout au long du parcours de soins, qu'elle prévient et corrige les erreurs médicamenteuses, et ainsi elle améliore la prise en charge globale du patient.

1.2 Démarche globale

1.2.1 A l'admission

La conciliation médicamenteuse d'entrée se déroule en plusieurs étapes distinctes et successives. Ces étapes sont au nombre de 5.

1.2.1.1 Recueil des traitements du patient

Cette première étape consiste à rechercher des informations sur les traitements du patient c'est-à-dire les médicaments qui sont pris ou qui sont à prendre par le patient. Il faut tenir compte des médicaments prescrits mais aussi de l'automédication telle que les compléments alimentaires, les vitamines, l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie. (82)

Ces informations peuvent être recueillies auprès du patient lui-même mais aussi auprès de sa famille et de son entourage, auprès des professionnels de santé qui suivent le patient tels que le médecin traitant, le spécialiste, sa pharmacie habituelle, ses infirmiers. Nous pouvons également nous aider du dossier médical partagé, du dossier pharmaceutique, du ou des dossier(s) d'hospitalisation(s), des ordonnances et des médicaments apportés par le patient. A noter qu'il faut au minimum 3 sources d'informations différentes pour confirmer le traitement. Pour réaliser la conciliation, nous pouvons utiliser un support standardisé.

1.2.1.2 Réalisation du Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO)

Le bilan médicamenteux optimisé regroupe la liste exhaustive et complète des médicaments pris ou à prendre par le patient. Ce bilan est validé par le pharmacien ou le médecin et ainsi il peut être utilisé tout au long de l'hospitalisation et donc du parcours de soins du patient.

1.2.1.3 Comparaison avec l'Ordonnance Médicamenteuse à l'Admission (OMA)

Après la validation du bilan médicamenteux, une analyse pharmaceutique est réalisée, c'est-à-dire que nous réalisons une comparaison avec l'ordonnance médicale à l'admission. Cette comparaison permet de mettre en évidence d'éventuelles divergences.

En effet, chaque ligne de traitement doit être analysée et son statut peut être défini. Chaque médicament peut être caractérisé comme suspendu, poursuivi, arrêté, modifié, substitué ou ajouté. (85)

1.2.1.4 Mise en évidence des divergences et actualisation de la prescription

Les divergences sont des différences entre le bilan médicamenteux établi et l'ordonnance du patient. Elles peuvent être classées en plusieurs catégories :

- Divergences Intentionnelles (DI) : modifications volontaires du traitement du patient par le médecin

Ces divergences peuvent être des ajouts ou des suppressions ou des modifications concernant un ou plusieurs médicament(s).

- Divergences Non Intentionnelles (DNI) ou Erreurs Médicamenteuses (EM) pouvant entrainer des effets indésirables pour le patient

1.2.1.5 Partager et exploiter le bilan médicamenteux

Le bilan médicamenteux du patient ainsi que la correction des éventuelles divergences permettent la rédaction d'une nouvelle prescription. Cette nouvelle prescription entraine l'optimisation des traitements soit par l'ajout de nouveaux traitements, soit par la décision intentionnelle d'arrêt ou de modification des traitements.

Le pharmacien en charge de la conciliation émet une intervention pharmaceutique permettant au prescripteur de corriger les éventuelles divergences non intentionnelles présentes dans l'ordonnance à l'admission. (83)

1.2.2 A la sortie

Au moment de la sortie du patient, des informations sont collectées sur le traitement du patient comme par exemple la modification possible du traitement au cours de l'hospitalisation.

Suite à cela, un bilan médicamenteux peut être réalisé mentionnant les modifications apportées au traitement telles que les ajouts, les arrêts et les modifications de posologie. Ce bilan regroupe la liste exhaustive et complète des médicaments que le patient devra continuer à la sortie de l'hôpital ainsi que des informations complémentaires facilitant la compréhension et la bonne observance du patient. Ces informations peuvent être de l'ordre des moments de prise des médicaments ou de la date de début et de fin d'un traitement particulier (antibiothérapie).

La conciliation de sortie permet également la transmission du traitement global du patient qui a été validé au cours de l'hospitalisation. La transmission se fera vers le médecin traitant, la pharmacie d'officine ou vers un établissement de santé et même au patient lui-même. Ces informations se grefferont aux papiers de sortie du patient. (83)

Cette conciliation médicamenteuse de sortie permet d'établir un lien entre l'hôpital et la ville, cela engendre un travail pluri-professionnel qui entraine une continuité du traitement médicamenteux ainsi que de la prise en charge médicamenteuse lors de la sortie d'hospitalisation.

1.3 Les objectifs et bénéfices attendus

La conciliation médicamenteuse a pour but (82):

- De réduire les erreurs médicamenteuses telles que l'interruption non intentionnelle de médicaments pris par le patient au moment de l'admission, la modification de posologie, de forme galénique ou de modalité d'administration
- De diminuer le recours à un séjour hospitalier comme par exemple la venue aux urgences entrainant une hospitalisation non programmée
- De permettre une continuité de la prise en charge médicamenteuse avec la mise en place d'une conciliation médicamenteuse en ville

Du point de vue du patient, la conciliation médicamenteuse lui permet d'avoir une meilleure connaissance de son traitement et ainsi d'améliorer son observance mais également d'obtenir des réponses à ses questions sur sa maladie et son traitement. Plus spécifiquement, au sein de la population pédiatrique, cela crée un nouveau temps d'échange avec l'entourage familial de l'enfant sur la gestion de la maladie et des traitements au quotidien.

2. Application à la population pédiatrique transplantée d'organe(s) solide(s)

2.1 Introduction

2.1.1 Présentation de notre établissement

Le centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille, dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur créé en 1974 est considéré comme le troisième hôpital européen du fait de son activité, son équipement et ses moyens humains. Ce centre hospitalier est composé d'un hôpital pédiatrique qui regroupe de multiples disciplines médicales et chirurgicales lui permettant d'être considéré comme un pôle d'excellence pour les maladies infantiles.

Le service de pédiatrie multidisciplinaire accueille des enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans nécessitants des soins spécifiques. Ces enfants pourront recevoir des soins dans le domaine de l'hépato-gastro-entérologie, de l'endocrinologie et diabétologie, de la néphrologie, de la nutrition et pour finir dans le domaine de la transplantation d'organes solides.

Ce service propose un parcours de soins spécifique pour les maladies rares et chroniques de l'enfant comme notamment le dépistage, la prévention, le diagnostic, le traitement, l'éducation, le suivi et la transition de l'enfant vers les services de l'hôpital pour adultes. Il s'appuie sur des techniques innovantes telles que l'hospitalisation à domicile, l'éducation thérapeutique et le recours à des prestataires de soins permettant d'optimiser le parcours de soins et réduire le temps d'hospitalisation des enfants.

L'hôpital de la Timone possède également plusieurs services spécialisés de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille. Les activités pharmaceutiques du site sont centrées sur la prise en charge thérapeutique du patient, la sécurisation du circuit du médicament et des produits de santé. Le service pharmacie du site assure plusieurs missions : la gestion des approvisionnements, la délivrance et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux, les préparations magistrales et hospitalières, les activités de pharmacie clinique et d'éducation thérapeutique, etc.

2.1.2 Contexte

La population pédiatrique est reconnue potentiellement à fort risque de survenue d'évènements indésirables graves, notamment d'erreurs médicamenteuses du fait de la mise en place de posologies en fonction du poids et des différences de galéniques et de concentrations. (67)

Cette population fait donc partie des patients à risque prioritaires pour la réalisation d'une conciliation médicamenteuse selon les recommandations de la HAS. (82) Au sein du service de pédiatrie multidisciplinaire où cette activité est réalisée en routine depuis 2014, le patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) est d'autant plus à risque du fait de sa fragilité liée à la maladie et de la présence d'une poly-médication notamment les traitements « anti-rejet » vitaux pour ces enfants.

2.1.3 Objectif

L'objectif du travail qui va suivre est de présenter et de discuter de la réalisation de la conciliation médicamenteuse en pédiatrie au sein d'une population transplantée d'organe(s) solide(s), mise en place dans le but de limiter les divergences non intentionnelles ou erreurs médicamenteuses sur la prescription des enfants hospitalisés afin de sécuriser et d'optimiser leur parcours de soins.

2.2 Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique entre Septembre 2015 et Août 2019 concernant une population pédiatrique ayant reçu une transplantation d'organe(s) solide(s) et hospitalisée au sein du service de pédiatrie multidisciplinaire de l'hôpital de la Timone à Marseille.

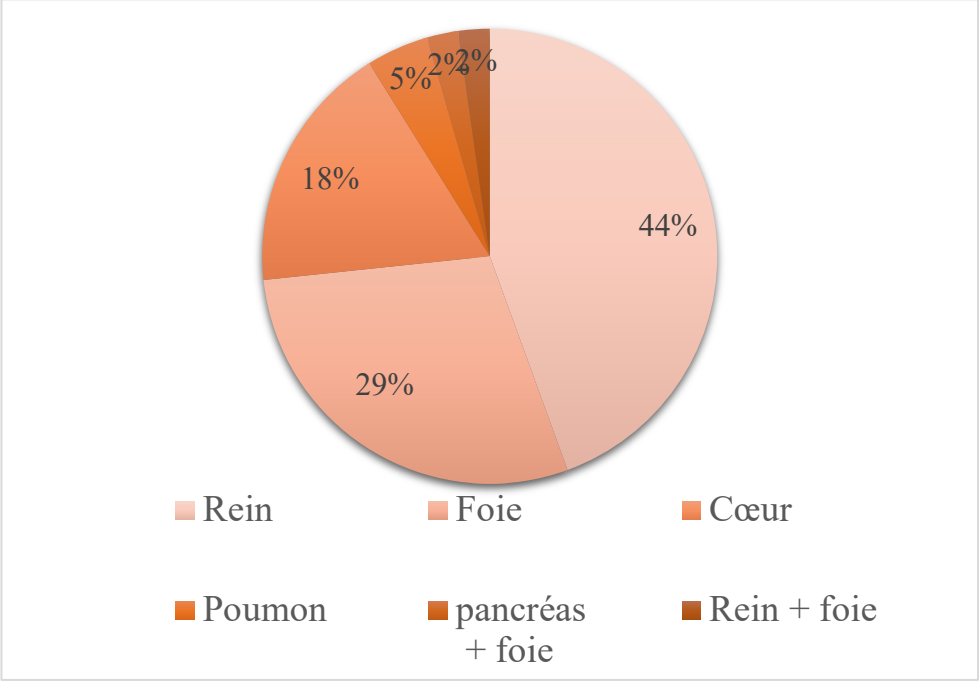
Les patients inclus avaient bénéficié d'une conciliation médicamenteuse à leur entrée dans le service de manière rétroactive. Cette conciliation nous a permis de recueillir des informations notamment le traitement habituel de chaque patient et ainsi identifier le nombre de ligne(s) de traitement(s) et la présence ou non de divergences avec l'ordonnance médicamenteuse à l'admission.

2.3 Résultats

Au cours de cette étude, nous avons inclus 45 patients.

Concernant la population incluse, il y avait 15 filles et 30 garçons soit un sexe ratio H/F de 2. Ces patients avaient en moyenne 44,50 mois c'est-à-dire 3,7 ans avec un écart type de 60,8 mois soit 5,1 ans. Ils avaient tous reçu une transplantation d'organe(s) solides(s)

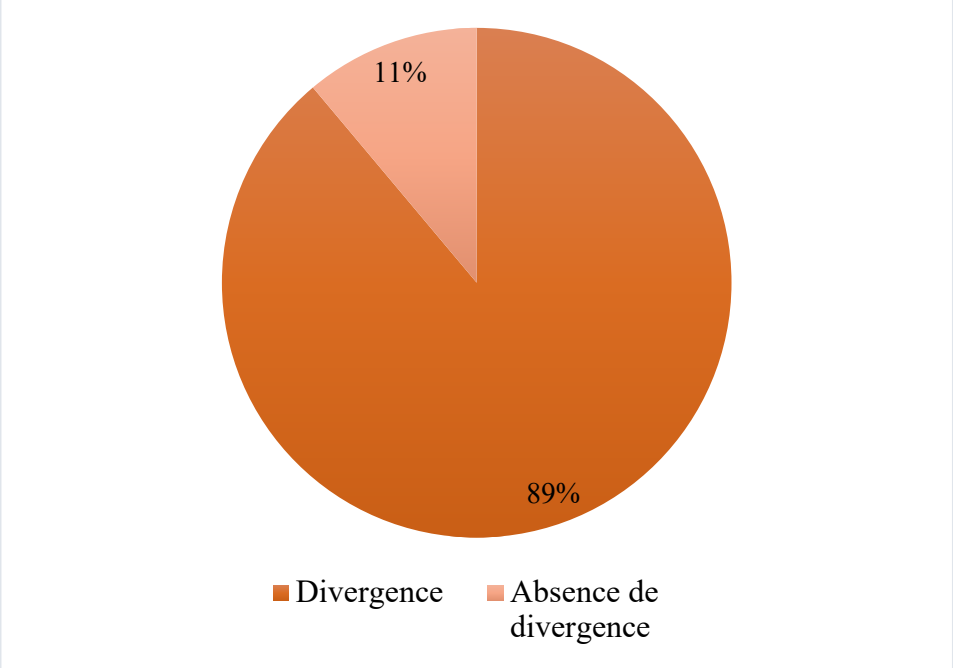
Figure 3 : Organe(s) transplanté(s)



La figure 3 nous montre les différents types de greffe présents au sein de la population. En effet, parmi les 45 patients, 44% des patients soit 20 patients avaient reçu une transplantation rénale. La transplantation hépatique concernait 29% des patients soit 13 patients et la transplantation cardiaque concernait 18% des patients soit 8 patients. Moins représentée, la transplantation pulmonaire concernait uniquement 5% de l'effectif soit 2 patients. Pour finir, 2% des patients avaient reçu une transplantation hépatique et du pancréas de même que pour la transplantation à la fois rénale et hépatique.

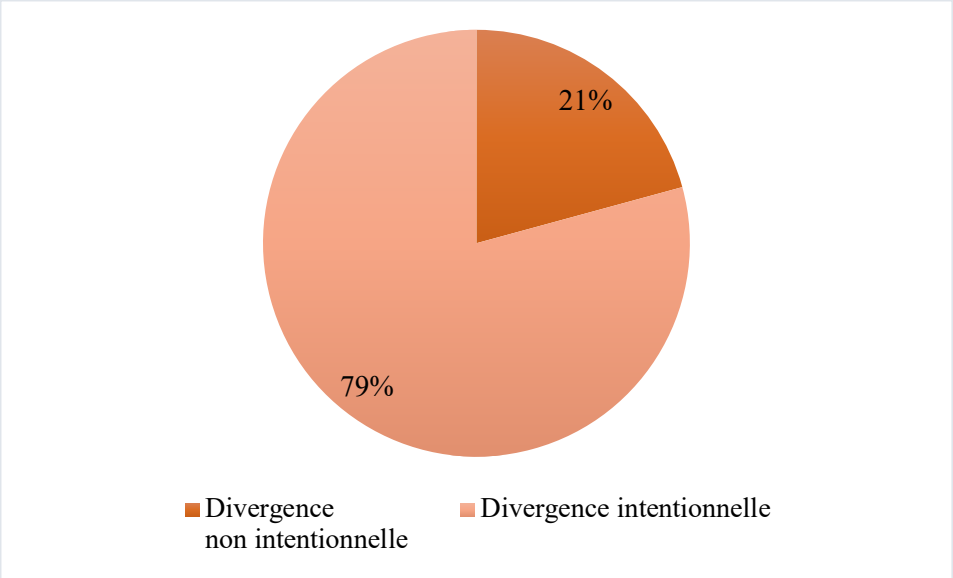
Nous avons ensuite réalisé une conciliation médicamenteuse selon le processus détaillé plus haut. Le recueil du traitement habituel exhaustif de chaque patient nous a donc permis d'identifier les potentielles divergences avec l'ordonnance médicale à l'admission.
L'étude a permis de constater que 5 patients sur 45 ne présentaient pas de divergence ce qui signifie qu'au moins 1 divergence était présente pour 89% des patients.

Figure 4 : Présence de divergence



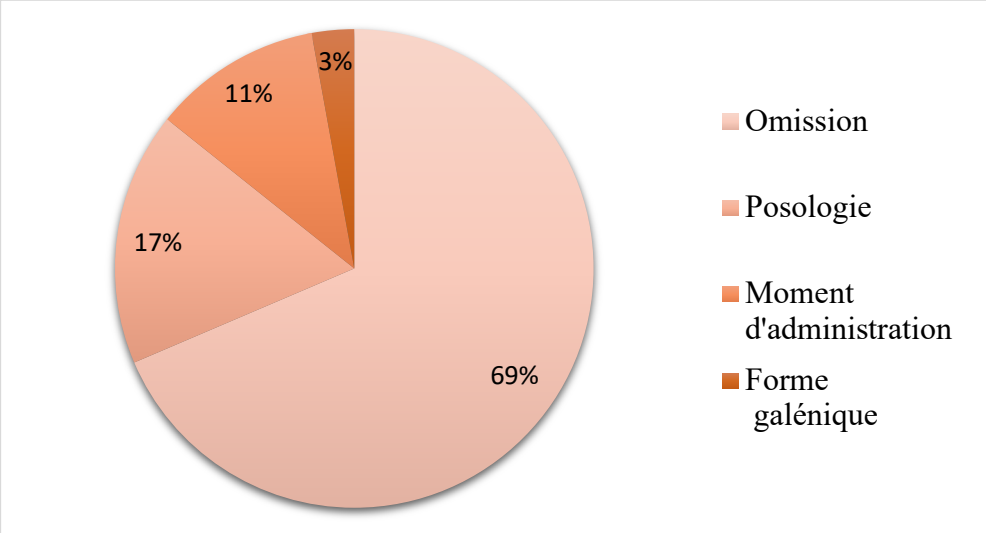
De là, nous avons pu comptabiliser le nombre total de divergences intentionnelles qui s'élève à 145 ce qui correspond à une moyenne de 3 divergences intentionnelles par patient.

Figure 5 : Proportion de divergences intentionnelles et non intentionnelles



10 patients sur 45 étaient concernés par les divergences non intentionnelles soit 22% des patients. Celles-ci pouvant être de plusieurs types.

Figure 6 : Types de divergences non intentionnelles retrouvés



Les divergences non intentionnelles ont été classées en plusieurs catégories :

- Omission de traitement
- Erreur de posologie
- Erreur sur le moment d'administration
- Erreur sur la forme galénique

Parmi ces catégories, la plus récurrente restait l'omission de traitement dans 69% des cas suivie des erreurs de posologie à hauteur de 17%.

2.4 Discussion

Les résultats décrits ci-dessous pour la conciliation médicamenteuse chez le patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s) mettent en évidence un nombre d'erreurs médicamenteuses légèrement inférieur au travail effectué avec l'ensemble des patients dans le service de pédiatrie multidisciplinaire. En effet, un patient sur 4,5 est concerné par une divergence non intentionnelle contre un sur 3 toutes pathologies confondues dans le service.
L'omission de traitement reste la première catégorie d'erreur retrouvée, mais dans le cas des patients greffés, les classes de médicaments concernés peuvent entrainer un impact clinique plus important.
Une des limites de notre étude repose sur le fait que nous n'avons pu inclure que 45 patients. Une comparaison de nos résultats aux données de la littérature est donc indispensable.

Notre étude a montré la présence d'une divergence pour 89% des patients soit 40 patients sur 45. Ce résultat peut être comparé à une étude observationnelle prospective qui a été réalisée entre Avril et Juillet 2011. Cette étude a inclus des patients hospitalisés en pédiatrie. (86) Durant cette étude, 40 patients pédiatriques hospitalisés ont été inclus, 37,5% d'entre eux avaient au moins une divergence non intentionnelle. Ce résultat est supérieur à celui de notre étude alors que le nombre de patients étaient sensiblement le même (45 patients dont 10 patients qui présentaient des divergences non intentionnelles soit 22%).

De plus, une revue de la littérature met en avant les études sur la conciliation médicamenteuse en pédiatrie. Cette revue nous permet donc de comparer nos résultats à différentes études faites notamment au Canada, aux Etats-unis et en Angleterre. (87)
Une étude de Coffey*, et al* a été réalisée de manière prospective incluant 272 patients. (88) Ces patients ont donc pu bénéficier d'une conciliation médicamenteuse. Elle a permis de relever des divergences intentionnelles et non intentionnelles. Au total sur les 272 patients, 80 patients soit 30% avaient au moins une divergence intentionnelle et au moins une divergence non intentionnelle était retrouvée chez 59 patients soit 22%. Ce chiffre peut être comparé à notre

étude. En effet, nous avons mis en évidence un pourcentage de divergence non intentionnelle du même ordre de grandeur.

L'étude de Stone BL, *et al* sur la conciliation médicamenteuse a également été réalisée entre décembre 2004 et Janvier 2005 aux Etats-Unis. 23 patients âgés de moins de 18 ans avaient été admis à l'hôpital. 13 de ces patients présentaient une omission soit 57% en tout. Ce pourcentage se rapproche de celui observé lors de notre étude mais reste inférieur. En effet, nous avons constaté un taux d'omission de 69% sur toutes les divergences non intentionnelles constatées. (89)

2.5Conclusion

En conclusion, nous pouvons dire que la population pédiatrique est une population à risque de divergence. Cependant les patients pédiatriques transplantés d'organe(s) solide(s) hospitalisés à l'hôpital de la Timone ont un risque de divergence bien inférieur à celui retrouvé dans la littérature. Ce risque reste malgré tout présent et la conciliation médicamenteuse réalisée par les pharmaciens permet de mettre en évidence et de corriger d'éventuelles erreurs médicamenteuses chez ces enfants fragiles.

Partie 3 : Lien ville-hôpital dans le parcours de soin du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s)

La population pédiatrique transplantée est une population à risque qui doit être accompagnée au quotidien. La pharmacie d'officine fait partie du parcours de soin de ces patients et reste le premier rempart contre les erreurs liées aux médicaments, à la mauvaise observance et aux risques liés à l'automédication. Dans ce contexte, le lien ville-hôpital est un processus complexe et primordial afin de sécuriser et d'améliorer la prise en charge globale du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s).

1. Actualités et contexte réglementaire

1.1 Développement du lien ville-hôpital

Le point de départ du développement du lien ville-hôpital est la loi HPST : loi « hôpital, patient, santé, territoire » élaborée en 2009.

Le lien ville-hôpital est centré sur les intérêts des patients : celui-ci doit se mettre en place au travers d'objectifs communs et en fonction des besoins des patients.

La communication entre la ville et l'hôpital peut se mettre en place grâce à un dialogue entre les professionnels de santé des différentes structures comme par exemple entre le médecin spécialiste, le médecin généraliste ou pédiatre et le pharmacien. Ce dialogue doit être constant, quotidien avec comme objectif d'améliorer et d'optimiser le parcours de soins des patients. Le partage d'informations sécurisé est primordial pour garantir la sécurité de ce dialogue à l'aide d'une messagerie sécurisée par exemple.

La construction du lien ville-hôpital peut se résumer en 7 points (91):

- Liberté géographique, démographique : chaque territoire est unique et il est composé de structures spécifiques
- Faire du patient le centre des actions
- Dialoguer, échanger entre tous les professionnels des différentes structures afin que la ville et l'hôpital se connaissent
- Confiance et respect en prenant conscience des richesses et des compétences de tous afin de les utiliser pour le bien-être de la population

La médecine de ville est une médecine de proximité et de connaissance approfondie du patient qui sera indispensable pour le fonctionnement du système de santé.

- Co-construire ensemble sur un pied d'égalité, partager les décisions, les informations, les responsabilités et les contraintes
- Coordination entre tous les acteurs de la ville et de l'hôpital
- Valoriser les actions communes : réalisation d'un travail en commun entre tous les professionnels de santé, permettant l'accès et la pertinence des soins et des services de santé pour tous.

De plus, avec la loi HPST, le pharmacien d'officine prend une place plus importante dans la coopération interprofessionnelle. Les nouvelles missions du pharmacien sont reconnues et expliquées comme la participation à l'éducation thérapeutique du patient.

Une enquête réalisée par l'Ordre national des pharmaciens en 2016 révèle qu'uniquement 1 pharmacien sur 5 est engagé dans une démarche de coopération et plus de 8 pharmaciens sur 10 veulent y participer mais ils manquent de moyens et d'informations nécessaires à cette démarche. A l'étranger, notamment au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Canada, les pharmaciens et les professionnels de santé collaborent et sont amenés à initier, modifier et surveiller des traitements. Par exemple, au Canada, au Québec, les pharmaciens peuvent, en relation avec les médecins, être amenés à renouveler, modifier des ordonnances et demander la réalisation de bilans biologiques. (92)

Récemment l'apparition du Dossier Médical Partagé (DMP) a permis de mettre en place une meilleure communication entre l'hôpital et la ville (93). Il est considéré comme un carnet de santé numérique qui permet de stocker les informations du patient afin de les diffuser aux professionnels de santé de son choix. L'objectif est donc d'optimiser et de sécuriser le parcours de soins. Ce service a été mis en place par l'assurance maladie et il est gratuit, confidentiel et sécurisé. Il rassemble l'historique des soins, les pathologies et les allergies éventuelles du patient ainsi que les médicaments délivrés à la pharmacie. De plus, il stocke les compte-rendus d'hospitalisation et des consultations médicales, les résultats d'examens. Les médecins peuvent alors prendre connaissance des prescriptions d'autres médecins et ainsi éviter la redondance et surtout les interactions médicamenteuses.

Ce système permet donc un meilleur lien entre la ville et l'hôpital et conduit les pharmaciens d'officine à faire partie intégrante du parcours de soins du patient aux côtés des médecins traitants, des spécialiste(s) et des autres professionnels de santé entourant le patient.

1.2 Nouvelles missions de la pharmacie clinique à l'officine

La pharmacie clinique est une discipline centrée sur le patient qui a pour but d'optimiser la prise en charge du patient. Dorénavant, la pharmacie d'officine est également mobilisée dans ces nouvelles missions.(94) Celles-ci permettent de répondre à différentes priorités qui sont de placer le patient au centre du système, d'améliorer la qualité de sa prise en charge mais également d'organiser, d'améliorer le lien entre la médecine de ville et l'hôpital et de repenser les métiers des professionnels de santé.
Le pharmacien d'officine est alors de plus en plus impliqué dans le parcours de soins du patient. Cette évolution du métier passe d'abord par des formations et le lien avec d'autres professionnels de santé notamment à l'hôpital.

La société française de pharmacie clinique définit trois types d'actes pharmaceutiques :

- La dispensation
- Le bilan de médication ou revue clinique de médication
- Le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique

La dispensation est la première étape de la pharmacie clinique. L'acte de dispensation est défini par l'article R.4235-48 du code de la santé publique (CSP) : « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ; la préparation éventuelle de doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert par une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, apporter un soutien au patient. »
Également un arrêté du 28 novembre 2016 à l'article L.5121-5 du code de la santé publique (95) décrit les bonnes pratiques de dispensation des médicaments avec les différentes étapes à respecter :

- Analyse de l'ordonnance avec la vérification de sa validité, la régularité de l'ordonnance, la qualification du prescripteur.
- Conseil pharmaceutique afin d'assurer le bon usage et l'observance du traitement. Le pharmacien rappelle au patient et/ou à sa famille la posologie, le mode d'administration, le moment d'administration ainsi que la durée du traitement.

- Délivrance des médicaments conformément la prescription.
- Contribution aux vigilances et traitements des alertes sanitaires notamment la surveillance et l'évaluation des effets indésirables liés à la prise des médicaments.

Le bilan de médication lui est la seconde étape dans le processus de pharmacie clinique. Son objectif est d'établir avec le patient un bilan concernant son traitement ayant pour objectif d'améliorer l'efficacité du traitement tout en diminuant les effets délétères. Ce bilan nécessite une analyse critique et structurée de l'ensemble des traitements pris ou à prendre du patient. Cela demande donc un accès complet aux informations concernant le traitement du patient ainsi que les données cliniques et biologiques. Il permet de regrouper l'anamnèse clinique et pharmaceutique, le choix thérapeutique, les points critiques médicamenteux (comprenant l'automédication, la phytothérapie) et physiopathologiques (comprenant les interactions et les contre-indications). En conclusion, le bilan de médication permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient à l'officine en mettant en place un suivi concernant les traitements notamment sur la gestion de la iatrogénie.
La iatrogénie regroupe l'ensembles des effets indésirables provoqués par la prise de médicaments. Elle peut être due à une erreur dans la prise d'un médicament (dose, horaire) ou à une interaction entre plusieurs médicaments, mais également à un effet indésirable non évitable lié à la prise d'un médicament. Ce risque augmente proportionnellement avec le nombre de médicaments pris par le patient. (96)
Le bilan de médication permet également d'optimiser l'adhésion au traitement du patient.
En pratique, celui-ci consiste à prévoir avec le patient un rendez-vous durant lequel le pharmacien d'officine prend connaissance de l'ensemble des médicaments pris par le patient ainsi que l'automédication. Le pharmacien évaluera également l'adhésion aux traitements, les connaissances des traitements par le patient, les modalités de prises ainsi que les éventuels effets indésirables.
Suite à l'entretien, le pharmacien analysera le traitement du patient et formulera ses recommandations et conclusions qu'il communiquera au médecin traitant.

Le dernier point concerne le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique. Celui-ci est réalisé à la suite du bilan de médication et comprend l'analyse des données du patient, un entretien pharmaceutique avec le patient (conduisant à la réalisation d'un plan de prise personnalisé) et une synthèse qui permet de faire un bilan des situations à risques et des

mesures de précaution nécessaires afin de les éviter. Ce plan permet également la gestion des problèmes liés aux médicaments tels que les adaptations posologiques et les effets indésirables.

2. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin

2.1 Prise en charge médicamenteuse

2.1.1 Rôle du pharmacien lors de la dispensation du traitement

Les pharmaciens ont un rôle important au moment de la dispensation des médicaments chroniques du patient transplanté. En effet, le pharmacien doit éviter, détecter, traiter notamment les effets secondaires liés à la prise du traitement. Pour cela, il doit apporter des conseils au moment de la dispensation afin de sécuriser la prise du traitement. Les pharmaciens doivent également être vigilants à propos des interactions entre les médicaments et l'automédication, notamment l'automédication par les plantes. Le pharmacien a un rôle de formateur ou pédagogue afin que les patients prennent connaissance des informations nécessaires à la bonne prise de leurs médicaments et ainsi éviter tout effets secondaires pouvant être à l'origine de complications graves.

Le problème de l'accompagnement du patient au quotidien réside ici dans le fait que le patient est un enfant. En effet, la gestion de la maladie chronique au quotidien est un enjeu pour le patient et la famille. Ainsi la relation au comptoir doit intégrer le patient, sa famille et doit être basée sur la confiance et être de qualité tout en gardant à l'esprit que l'enfant doit rester au centre des préoccupations. L'enfant devient acteur de sa santé et, en fonction de l'âge l'accompagnement du patient sera modifié. En effet, pour les nourrissons et les enfants, entièrement dépendants des parents, ce sont donc eux qu'il faudra conseiller sur les traitements. Puis au fil du temps l'enfant prendra de plus en plus conscience de sa pathologie et de son traitement, il faudra donc lui apporter toutes les connaissances dont il a besoin en adaptant notre vocabulaire pour lui permettre de continuer à être observant et ainsi limiter les risques de complication. Il faut donc trouver les outils adéquats en fonction de l'âge, de la maturité et du développement de l'enfant. (97)

Pour cela, le pharmacien peut proposer des entretiens dans un espace de confidentialité afin de répondre en prenant le temps à toutes les questions du patient et/ou de sa famille et d'expliquer par exemple le rôle de chaque médicament. Le pharmacien pourra proposer de réaliser un plan

de prise ainsi qu'un pilulier afin de faciliter la prise des médicaments au domicile en les intégrant au déroulement d'une journée type de l'enfant. (98)

2.1.2 L'observance

L'observance se définit par le degré de conformité entre les prescriptions médicales et la conduite du patient concernant leur suivi à propos de la prise des médicaments et des horaires de prise. La non-observance concerne 25 à 30% des transplantés mais elle touche moins les enfants (3 à 19%) et touche beaucoup plus les adolescents (30% à 53%). Les facteurs de risque qui peuvent conduire à une non-observance sont la période péri-pubertaire, la faible connaissance des médicaments, un faible niveau socio-économique, les conflits parents-enfants, un équilibre familial précaire, un état anxieux ou une dépression.

L'adhésion est essentielle à la sécurité et à la qualité de vie des patients pédiatriques. Le pharmacien a donc un rôle très important à jouer au comptoir pour l'encourager le plus possible permettant de réduire les risques de complication notamment le risque de rejet.

(99)

Une revue de la littérature a collecté les études réalisées sur l'observance après une transplantation d'organe(s) solide(s) en pédiatrie. (100) En tout, 48 articles ont été étudiés avec 43 études distinctes. L'échantillon moyen de ces différentes études était de 52 patients et 3 études ont été réalisées de manière prospective. Ces études mesuraient l'adhésion des patients au traitement en utilisant différentes méthodes telles que la mesure des dosages sanguins et les auto-déclarations.

L'âge et le sexe des patients ont souvent été corrélés au taux d'observance. Cette corrélation a révélé que les adolescents étaient de moins en moins adhérents à leur traitement et par conséquent plus sujets à un risque de rejet aigu ou chronique. De plus, les difficultés psychologiques des enfants ayant reçu une transplantation sont mises en évidence.

Nous pouvons donc en conclure que le pharmacien est le premier rempart à une non-observance du fait que le patient et/ou sa famille viennent chercher les médicaments tous les mois à la pharmacie. Il faut donc surveiller les dates de renouvellement (plus ou moins toutes les 3 semaines) et questionner les patients au comptoir pour identifier d'éventuels problèmes et les solutionner avec eux le plus rapidement possible.

2.2 La vaccination

Le pharmacien a un rôle de sensibilisation pour l'enfant mais également pour l'entourage en période pré-greffe. En effet la vaccination de l'entourage de l'enfant est souvent mise de côté. Le pharmacien doit insister sur les maladies à transmission interhumaine directe telles que la varicelle, la grippe, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la coqueluche et les infections à pneumocoque. (101)

Une étude d'Höcker *et al.* a été réalisée de manière rétrospective, multicentrique et multinationale dans le cadre de la *Cooperative Euroepan Pediatric Renal Transplant Initiative* sur la couverture vaccinale avant la transplantation (102). Ils ont mis en évidence que sur 254 enfants, seuls 22 enfants présentaient une couverture vaccinale complète soit uniquement 8,7%.
Une autre étude par Carthon *et al.* a évalué l'impact d'une recommandation vaccinale éditée par les pharmaciens sur les candidats pédiatriques à une transplantation rénale. (103) Cette étude a regroupé 47 patients, 24 patients avaient reçu les recommandations contre 23 patients « témoins ».
Les résultats montraient que les patients présentant leurs vaccinations à jour étaient plus importants dans le groupe ayant reçu les recommandations. Nous pouvons en déduire que l'intervention du pharmacien a permis aux patients d'être à jour d'un point de vue des vaccins au moment de la transplantation.
Le pharmacien a donc un rôle précieux à jouer afin de permettre la mise à jour des vaccins pour le patient mais également pour l'entourage direct qui peut être amené à transmettre des maladies ayant des conséquences graves pour le patient.

2.3 L'alimentation

La transplantation d'organe(s) solide(s) entraine des modifications dans le quotidien des patients. Les conseils alimentaires peuvent être donnés aux patients et à la famille. (104)
Pour commencer, il est important de préciser que le pamplemousse est strictement interdit car il agit sur l'absorption des immunosuppresseurs, notamment la ciclosporine et le tacrolimus.
De plus, il est important de rappeler qu'un régime équilibré est primordial tout en faisant certains changements selon la situation.

Tout d'abord, si le patient présente une hypertension artérielle ou si le patient est sous cortisone, un régime sans sel est conseillé. Ce régime consiste à limiter les apports de sel à environ 6 grammes par jour au lieu de 12 grammes par jour en moyenne. Pour cela, il faudra donc :

- Supprimer le sel de table, les plats industriels, les conserves, les plats du traiteur, les aliments très salés (charcuterie, fromage)
- Boire de l'eau faiblement salée (moins de 50 mg/L)
- Limiter la prise de doliprane effervescent, source de sel
- Utiliser les herbes fraîches ou en poudre, l'ail, l'oignon, l'échalote, le citron, le vinaigre, les épices (poivre, curry, paprika) pour rendre les plats plus attractifs et gouteux

Dans un second temps, si le patient développe un diabète, il faudra également adapter son alimentation. Il devra limiter les produits sucrés tels que le sucre, le miel, la confiture, les bonbons, les sodas, les pâtisseries et également modérer les quantités de glucide à absorption lente tels que le pain, les pâtes, le riz, la semoule, les pommes de terre.

Pour finir, certains patients peuvent présenter des désordres lipidiques de type hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie dus à certains médicaments immunosuppresseurs. Si cette situation se présente, il est alors conseillé d'avoir une alimentation faible en graisse d'origine animale (riche en cholestérol) au profit des graisses d'origine végétale. Concernant la cuisson des aliments, il est préférable de limiter l'ajout de matière grasse (cuisson en papillote, au four, à la vapeur) et de réduire la consommation de beurre, charcuterie et fromage également.

De plus, des conseils d'hygiène alimentaire peuvent être émis pour tous les patients :

- Tous les aliments doivent être lavés et cuits suffisamment avant leur consommation
- La viande, les poissons, les volailles et les œufs crus et insuffisamment cuits sont à éviter
- Les laits, fromages et jus de fruits consommés doivent être pasteurisés
- Lavez-vous les mains avant chaque repas, et avant et après la préparation des repas.

2.4 L’exposition au soleil

L’exposition au soleil après une transplantation d’organe(s) solide(s) comporte de nombreux risques. En effet, les médicaments immunosuppresseurs rendent les patients plus sensibles aux effets du soleil et cela peut entrainer des complications graves telles que les cancers cutanés.
Des conseils doivent donc être émis afin de protéger les patients et ainsi limiter les risques lors d’une exposition :

- Port de vêtements légers mais couvrants est recommandé ainsi que le port d’un chapeau et de lunettes de soleil.
- Application d’une crème solaire indice 50 sur les zones exposées, sans oublier les mains et le visage. Il faut penser à renouveler l’application toutes les 2 heures.
- Consultation dermatologique 1 fois par an minimum ou si apparition d’une manifestation cutanée suspecte (tâche, grain de beauté suspect).

Le pharmacien d’officine a un rôle à jouer pour promouvoir les bonnes pratiques et les conseils de prévention vis-à-vis de l’exposition au soleil.

2.5 L’automédication

L’automédication implique la prise d’un médicament en dehors d’une prescription médicale.
Selon l’Organisation mondiale de la santé, « l’automédication responsable consiste, pour les individus, à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d’utilisation indiquées. »
De plus, selon le code dans la santé publique, « le pharmacien a un devoir de conseil lorsqu’il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale ». (art. R.5015-1). (105)
L’automédication peut être utilisée dans différentes situations notamment lors du traitement de la douleur, de la fièvre, de la diarrhée et des vomissements.

2.5.1 Traitement de la douleur et de la fièvre

Les infections peuvent entrainer des conséquences graves après une transplantation. Celles-ci peuvent se traduire par de la fièvre. Elle doit donc être prise en charge le plus tôt possible et correctement.

La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Advil®, Nurofen®, Spedifen® ainsi que l'Aspirine à forte dose) est fortement déconseillée du fait du risque de néphrotoxicité.
Le traitement médicamenteux peut donc être le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®) mais il doit pris avec précaution car celui-ci peut entrainer une insuffisance hépatique. La posologie du paracétamol pour les enfants reste de 60 mg par kg et par jour soit 15 mg par kg toutes les 6 heures ou 10 mg par kg toutes les 4 heures. Nous pouvons le rencontrer sous forme de suspension, suppositoire, de sachet ou de comprimé si l'enfant est capable d'avaler correctement (âgé de plus de 6 ans).
La prise d'un traitement antalgique doit se faire avec prudence et elle doit tenir compte des interactions possibles avec les immunosuppresseurs notamment avec les inhibiteurs de la calcineurine.
De plus, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en action locale doit être fait avec précaution. Ces médicaments peuvent être utilisés lors de douleurs articulaires, entorses sur une courte période et uniquement à faible dose. Ils peuvent entrainer des modifications de la créatinine et leurs utilisations doivent donc être signalées au médecin.
En alternative, le Synthol® (levomenthol-vératrol-resorcinol-acide salycilique) ne contenant pas d'anti-inflammatoire peut être conseillé par exemple.

2.5.2 Traitement de la diarrhée et des vomissements

La diarrhée est une complication gastro-intestinale fréquente avec une incidence d'environ 25% 3 ans après la greffe avec un pic lors de la première année (106). Elle requiert souvent une consultation médicale. En effet, les patients transplantés présentant plus de 3 selles liquides par jour pendant 1 semaine doivent subir une évaluation sur le plan biologique.
Les causes de diarrhée chez le patient transplanté d'organe(s) solide(s) sont multiples et complexes :

- Les médicaments immunosuppresseur tels que le mycophénolate mofétil, la ciclosporine et le tacrolimus
- Les infections à *Clostridium difficile*, *Camphylobacter* et *Salmonella*
- Les antibiotiques

La diarrhée peut entrainer des altérations de la qualité de vie, des hospitalisations et également altérer le greffon. En effet, ces symptômes peuvent être d'intensités modérées mais peuvent aussi entrainer des complications importantes et graves telles que la déshydratation pouvant induire une insuffisance rénale.

De plus, la diarrhée peut entrainer des modifications dans l'absorption des inhibiteurs de la calcineurine donc de la ciclosporine et du tacrolimus. En effet, nous pouvons observer une augmentation de l'absorption du tacrolimus et au contraire une diminution de l'absorption de la ciclosporine. Ceci pouvant entrainer une augmentation des risques de rejet.
Le traitement de la diarrhée passe avant tout par une hydratation importante afin d'éviter le phénomène de déshydratation. Il est donc recommandé de boire au moins 1,5 litres d'eau par jour en évitant les eaux trop riches en minéraux. (107) De plus, nous pouvons conseiller d'adapter le régime alimentaire en privilégiant les bananes par exemple et les féculents (riz, pâtes) et en excluant certains légumes comme les tomates, poireaux, salades ainsi que les laitages.

Il existe également un algorithme pour aider à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la diarrhée après une transplantation. (108)
Celui-ci précise qu'en cas de diarrhée fébrile due à une bactérie ou un parasite pathogène, un traitement anti-infectieux adapté est instauré. En revanche sans présence de pathogène ou en présence d'un norovirus, un traitement symptomatique est instauré.

Si la diarrhée persiste, nous verrons une adaptation du traitement immunosuppresseur :

- Diminution de 50% des doses de mycophénolate mofétil ou remplacement par de l'azathioprine
- Réduction des doses de tacrolimus ou remplacement par de la ciclosporine
- Remplacement des anticalcineurines par les inhibiteurs de mTor (evérolimus, sirolimus) ou inversement

Nous pouvons donc en conclure que la survenue de diarrhée ne doit pas être négligée et doit amener à une consultation médicale si les symptômes ne s'améliorent pas suite aux conseils et aux respects des règles hygiéno-diététiques.

2.5.3 La phytothérapie

La phytothérapie est considérée comme une médecine dite « complémentaire ou alternative ». Cette thérapeutique est une approche de soin par les plantes or il existe de possibles interactions entre les plantes et les traitements médicamenteux. Ces interactions peuvent être de l'ordre pharmacodynamique et de l'ordre pharmacocinétique.

Les interactions pharmacodynamiques signifient qu'il y a une interférence au niveau des mécanismes d'actions des substances. Nous pouvons observer des effets additifs, synergiques ou antagonistes sur des cibles thérapeutiques ou sur les différents points d'un processus physiopathologique.

Les interactions pharmacocinétiques jouent elles sur l'avenir des substances dans l'organisme c'est-à-dire jouant sur les phases d'absorption, de distribution, au niveau du métabolisme et de l'élimination des substances.

Ces interactions peuvent donc avoir pour conséquence une perte d'efficacité du médicament via une exposition plus faible de l'organisme à la substance (augmentation du métabolisme du médicament), soit au contraire à une exposition plus importante (diminution du métabolisme du médicament) ayant pour conséquence l'apparition d'effets délétères (effets indésirables).

Une revue de la littérature a été publiée permettant de synthétiser les articles portant sur les interactions entre les plantes et les médicaments. (109) La recherche des articles a été réalisée à l'aide de la base de données Medline®. Cette recherche a permis de mettre en lumière les 15 plantes les plus fréquemment étudiées. Nous pouvons citer le millepertuis, le pomelo (pamplemousse), le chardon marie, le ginkgo, le ginseng, le curcuma, le gingembre.

Les plantes (drogues végétales) peuvent provoquer des modifications au niveau de l'absorption via plusieurs mécanismes : modification du péristaltisme intestinal, modification de la quantité libre du médicament, modification du métabolisme intestinal par implication la plupart du temps du cytochrome P450 de type 3A4 ou en modifiant les capacités des systèmes de transport impliquant le transporteur P-glycoprotéine.

Tout d'abord, plusieurs plantes ont la propriété de modifier la motilité intestinale ce qui va entrainer une modification de l'absorption des médicaments qui sont pris de façon concomitante. En exemple, nous pouvons citer le millepertuis, l'échinacée, le séné, le piment, le ginkgo qui sont des plantes provoquant une augmentation de la motilité gastro-intestinale.

Concernant les immunosuppresseurs, cette revue décrit plusieurs interactions :

- Interaction entre la ciclosporine (Neoral®) et le millepertuis (*Hypericum perforatum)* : diminution de la concentration plasmatique entrainant une diminution d'aire sous la courbe et une augmentation de la clairance donc de l'élimination par induction du cytochrome P450 3A4 et du transporteur P-glycoprotéine
- Interaction entre le tacrolimus (Advagraf®, Prograf®, Modigraf®) et le millepertuis : diminution de la concentration plasmatique par induction du cytochrome P450 3A4 et du transporteur P-glycoprotéine
- Interaction entre le tacrolimus (Advagraf®, Prograf®, Modigraf®) et le jus de pomélo

En effet, le jus de pomélo ou jus de pamplemousse entraine des interactions pharmacocinétiques provoquant une modification de la biodisponibilité des médicaments. Plus spécifiquement, le pamplemousse entraine l'inhibition du métabolisme du médicament par le cytochrome P450 ainsi que l'inhibition de certains transporteurs membranaires. Cette inhibition enzymatique s'exerce au niveau intestinal et elle serait dose-dépendante et persisterait plus de 3 jours après la prise de pamplemousse. (110)

2.5.4 Autres : hygiène bucco-dentaire

Les médicaments pris par le patient exposent à des risques d'infections des muqueuses (herpes ou candidose) ou peuvent favoriser l'augmentation du volume de la gencive (hyperplasie gingivale ou hypertrophie gingivale). Cette augmentation de volume peut entrainer une inflammation à l'origine de douleurs, saignements spontanés ou liés au brossage et à l'alimentation.

Afin d'éviter ces désagréments, il faut avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, cette hygiène se manifeste par :

- Un brossage des dents avec une brosse à dents souple après chaque repas à l'aide d'un dentifrice fluoré pour des dents sensibles
- Des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium ou à l'eau stérile après chaque repas, des bains de bouche à base de chlorhexidine peuvent également être réalisé si le patient remarque une augmentation de volume pour éviter des complications (Eludril®, Paroex®, Hextril®) mais ceux-ci doivent être pratiqués sur une période courte.

Pour les enfants, nous pouvons orienter notre choix vers un bain de douche sans alcool (EludrilPerio® par exemple).

Il faut également tenir compte que les anti-inflammatoires non stéroïdiens souvent conseillés lors de douleurs dentaires sont contre-indiqués après la transplantation (Advil®, Nurofen®).

3. Enquête qualitative auprès de plusieurs pharmacies d'officine amenées à prendre en charge les patients pédiatriques transplantés d'organe(s) solide(s)

3.1 Introduction et objectifs

Les patients transplantés d'organe(s) solide(s) se présentent eux ou leurs familles tous les mois au comptoir d'une officine. Ils viennent chercher leur traitement immunosuppresseur et/ou viennent chercher des médicaments en automédication ou des conseils sur leur pathologies et leurs traitements. Ils sont donc face à une personne qui doit être en mesure de répondre à leurs questions et interrogations et de les conseiller.

Les objectifs de cette étude étaient donc d'améliorer les connaissances pharmaceutiques des pharmaciens d'officines sur les immunosuppresseurs via la réalisation de fiches conseils sur les médicaments et de sécuriser la délivrance au comptoir des médicaments.
Ces objectifs avaient pour but d'aboutir à l'amélioration de la prise en charge globale du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s).

3.2 Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique entre Mars et Septembre 2019 incluant des patients pédiatriques transplantés d'organe(s) solide(s) ayant bénéficié d'une conciliation médicamenteuse entre Septembre 2015 et Mai 2019 au sein de l'hôpital de la Timone à Marseille dans le service de pédiatrie multidisciplinaire.
Cette étude était portée sur les pharmacies d'officine où les patients et leur(s) famille(s) allaient chercher leur traitement chronique.
Nous avons ainsi pu soumettre les pharmaciens contactés à un questionnaire comprenant 10 items (Annexe 1) visant à relever les caractéristiques des pharmaciens contactées, la nature et la fréquence du suivi de ces patients, les questions ayant émergé de ces prises en charge et les éventuels problèmes liés aux traitements immunosuppresseurs au moment de la délivrance au comptoir. Ces problèmes pouvant être de l'ordre d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications.

En complément du questionnaire, nous avons relevé, via les dossiers de conciliations médicamenteuses, le traitement immunosuppresseur des patients inclus dans l'étude afin de réaliser et d'envoyer des fiches conseils appropriées sur les immunosuppresseurs (Annexe 2 à 7) pour aider les pharmaciens d'officine dans leur dispensation.

3.3 Résultats

45 patients pédiatriques transplantés d'organe(s) solide(s) et conciliés lors de leur hospitalisation ont été inclus dans l'étude.
Concernant leur traitement immunosuppresseur, nous avons pu noter plusieurs molécules ainsi que plusieurs associations différentes prescrites.

Figure 7 : Les immunosuppresseurs prescrits

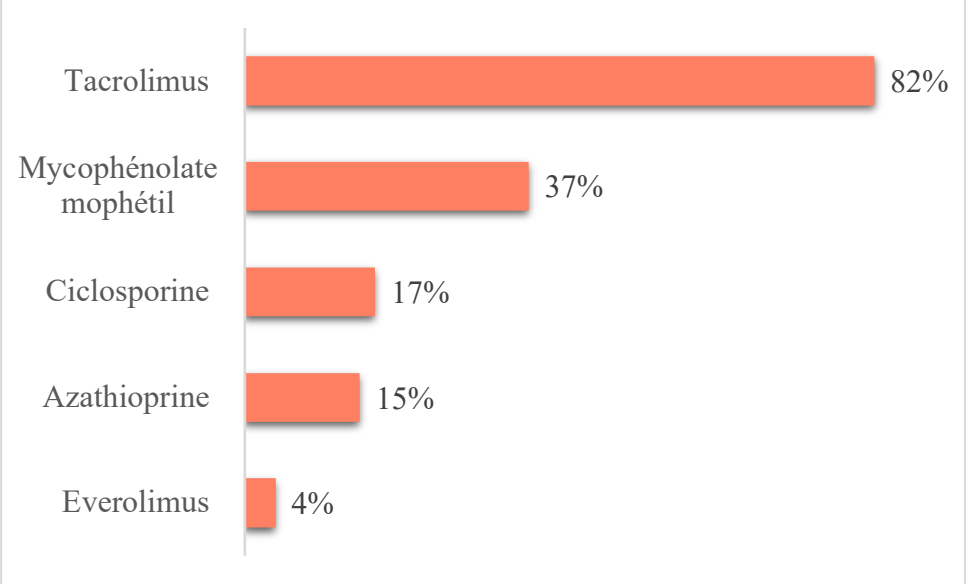
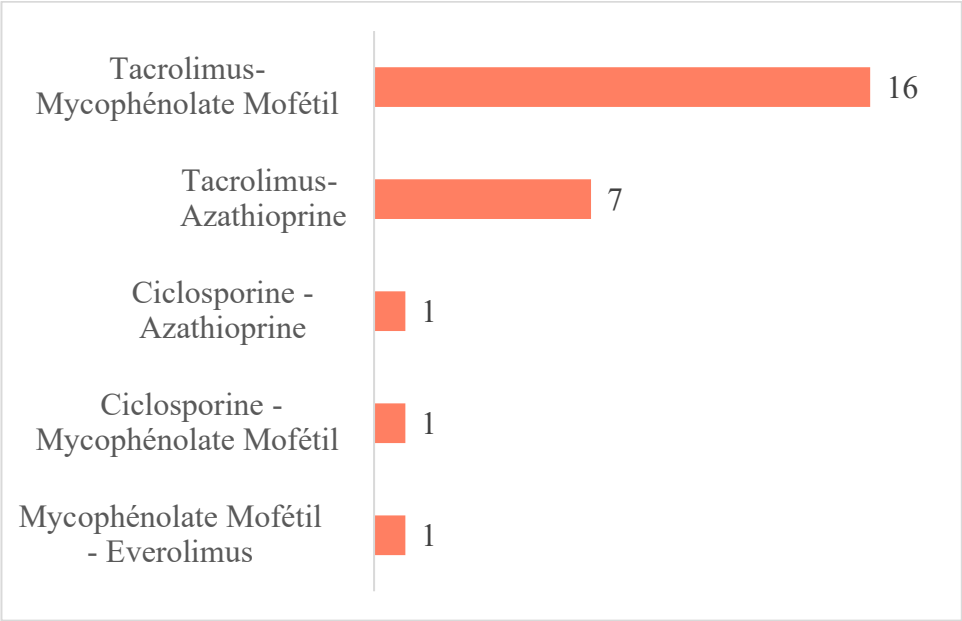


Figure 8 : Les associations d'immunosuppresseur prescrites

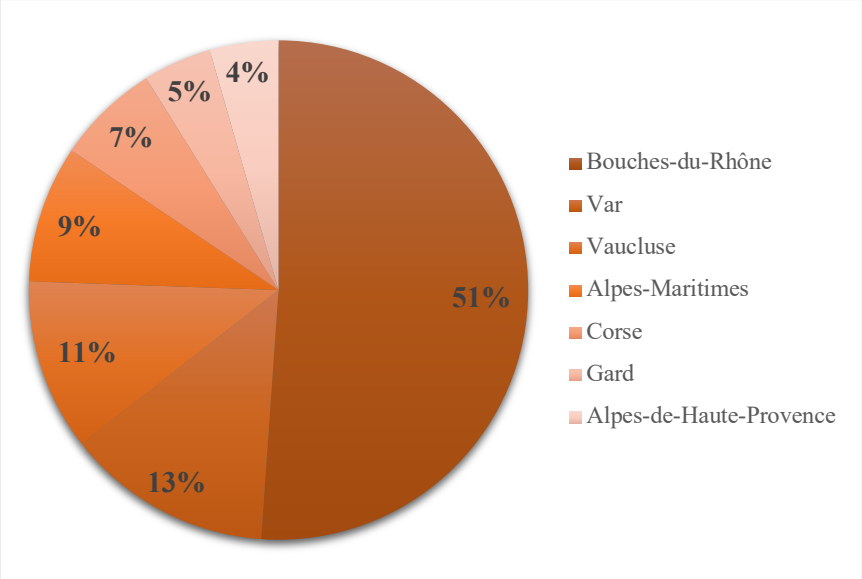


En résumé, le tacrolimus (Advagraf®, Prograf®, Modigraf®) est la molécule la plus prescrite seule ou en association le plus souvent avec le mycophénolate mofétil (Cellcept®).
26 patients présentaient une association de plusieurs immunosuppresseur soit 57,7% des patients. Pour les autres, ils ne prenaient donc qu'une seule molécule, soit le tacrolimus (Advagraf®, Prograf®, Modigraf®) soit la ciclosporine (Néoral®).

De plus, nous avons contacté les 45 pharmacies d'officine où les patients venaient chercher leurs médicaments. Le nom et les coordonnées de l'officine étaient connus après l'entretien avec le patient et/ou la famille au moment de la réalisation de la conciliation médicamenteuse pendant l'hospitalisation.
Ces pharmacies pouvaient se localiser dans plusieurs départements ou différentes régions du fait que le service de pédiatrie multidisciplinaire est un service spécialisé pouvant accueillir des enfants de toute la région Sud-Est. En effet, la population pédiatrique transplantée nécessite une prise en charge spécifique ne se trouvant pas dans toutes les villes et hôpitaux. Les enfants sont pris en charge dans certains centres de référence agréés pour réaliser des transplantations pédiatriques.
Par exemple, dans la région Sud-Est, seulement la ville de Marseille est agréée pour la réalisation de la greffe cardiaque et pulmonaire. Alors que Nice et Montpellier ne peuvent

réaliser que des greffes rénales pédiatriques. (111) Ceci explique les localisations variées des pharmacies d'officine des patients hospitalisés à la Timone.

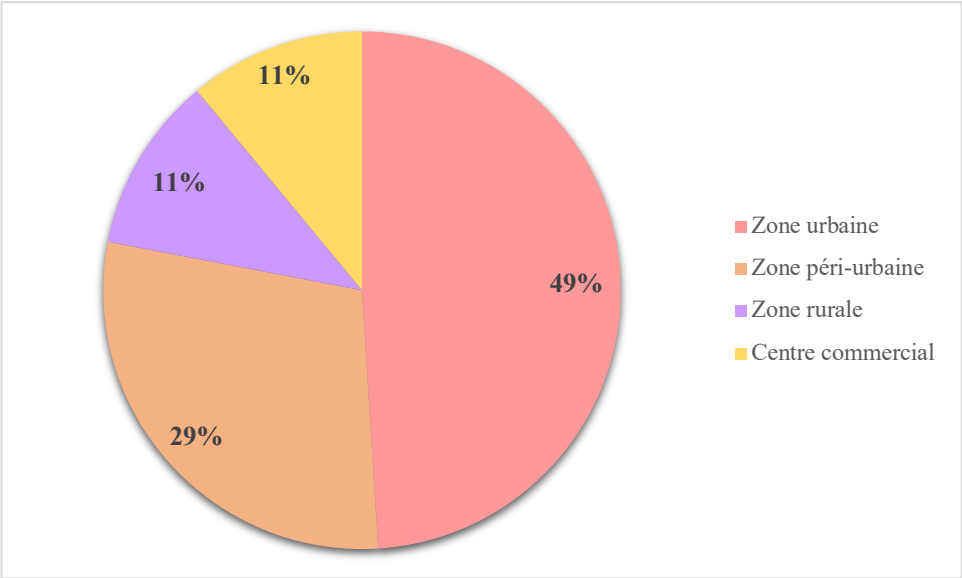
Figure 9 : Localisation des pharmacies d'officine



En résumé, le département des Bouches-du-Rhône est le plus représenté avec 51% des pharmacies suivi par le Var et le Vaucluse avec respectivement 13% et 11% des pharmacies. Les Alpes-Maritimes comptabilisent 9% des pharmacies et la Corse en compte 7%. Moins représenté, le département du Gard et des Alpes-de-Haute-Provence comptent respectivement 5% et 4% des pharmacies d'officine contactées

De plus, ces pharmacies peuvent se localiser dans plusieurs aires géographiques comme par exemple en situation urbaine, péri-urbaine, rurale ou être situées dans un centre commercial.

Figure 10 : Situation géographique des pharmacies d'officine



49% des pharmacies d'officine se situaient en zone urbaine ainsi que 29% en zone péri-urbaine. Moins représentées, 11% des pharmacies se situaient respectivement en zone rurale ou dans un centre commercial.

En moyenne, dans chaque officine 2,76 équivalents temps pleins pharmaciens exerçaient leur métier.
Nous avons donc contacté les 45 officines par téléphone afin de soumettre les pharmaciens impliqués au questionnaire que nous avons élaboré. Le pharmacien répondant était dans 60% des cas le titulaire de l'officine et dans 40% des cas un pharmacien adjoint.

La première question posée au pharmacien répondant au questionnaire portait sur le fait que les patients transplantés venaient toujours ou non chercher leurs médicaments dans leur pharmacie. Les résultats montraient que 89% des patients venaient toujours chercher leurs médicaments dans la même pharmacie soit 40 patients sur 45.
Nous avons donc perdu de vue 5 patients au niveau de leur officine. Les résultats suivants tiendront donc compte uniquement des 40 pharmacies d'officine voyant toujours leur patient.

En revanche, concernant la régularité des dispensations mensuelles à l'officine, 77,5% des patients présentaient une dispensation mensuelle régulière ce qui signifie que 22,5% des patients ne venaient pas régulièrement chercher leurs médicaments (9 patients sur 40).

De plus, le statut « greffé » du patient était connu de tous les pharmaciens interrogés.

Les patients ou leurs familles avaient déjà présenté des interrogations à propos de leurs traitements au comptoir à hauteur de 12,5%, ce qui signifie qu'uniquement 5 patients sur 40 avaient déjà posé spontanément des questions au comptoir à propos de leurs médicaments
Ce faible chiffre nous conforte dans l'idée que les pharmaciens ont un rôle d'éducation important afin d'informer les patients même ceux non- demandeurs pour sécuriser les modalités de prises des médicaments, éviter tous les effets indésirables et le manque d'efficacité du traitement. Enfin, uniquement 5% des pharmaciens soit 2 pharmacies sur 40 avaient relevé des problèmes d'interactions médicamenteuses ou de contre-indication lors de la dispensation.

En dernier lieu, concernant le souhait de recevoir des fiches médicaments sur les immunosuppresseurs, 92,5% des pharmaciens interrogés étaient intéressés pour recevoir les fiches conseils. Ce pourcentage peut s'expliquer par le souhait et le besoin de continuer à se former tout au long de sa carrière et de pouvoir apporter des conseils appropriés et spécifiques pour ces patients-là. En revanche 7,5% des pharmacies d'officine n'étaient pas intéressées pour les recevoir.
Le mode de diffusion des fiches était principalement par fax à hauteur de 68,4%. Le deuxième mode de diffusion était par mail non sécurisé. Les mails sécurisés permettent de transmettre des informations. Encore trop peu développés, les mail sécurisés (MSSanté) seraient le moyen en ville comme à l'hôpital à privilégier pour les professionnels de santé afin d'échanger de manière dématérialisée en toute sécurité des données.

3.4 Discussion

En résumé, nous avons réalisé une enquête auprès de 45 officines de 45 patients pédiatriques. Nous avons pu constater que peu de patients ou familles de patients étaient en demande spontanée d'information sur leurs traitements. Or le traitement immunosuppresseur est très complexe et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses avec d'autres traitements ou automédications.

De plus, comme nous l'avons déjà vu, ces interactions médicamenteuses peuvent être à l'origine de complications graves telles qu'un rejet de greffe et les effets indésirables peuvent altérer considérablement la qualité de vie des patients. Le pharmacien d'officine a donc un rôle primordial à jouer dans l'accompagnement des patients afin d'améliorer au mieux la qualité de vie des patients et également d'améliorer l'observance.
De plus, les enfants sont plus fragiles et plus à risque de mauvaise observance que la population adulte.(99) Les pharmaciens ont donc un rôle d'accompagnement et de soutien encore plus important.
Les limites de notre étude peuvent être tout d'abord le fait d'avoir un petit échantillon de pharmacies et deuxièmement le fait de ne pas avoir de retour sur la pertinence des fiches médicaments diffusées ainsi que sur leur utilisation ou non en pratique au sein de la pharmacie. De plus, le pharmacien répondant au questionnaire n'était pas forcément la personne délivrant les médicaments aux patients, il n'était donc pas toujours la personne la mieux placée pour répondre aux questions.

Pour comparer notre étude à la littérature, des études ont également été réalisées à propos du suivi et du lien ville-hôpital impliquant les pharmacies d'officine et les patients transplantés.
Une étude prospective monocentrique a été réalisée entre Juin 2014 et Février 2015 auprès des pharmaciens officinaux prenant en charge des patients ayant reçu une transplantation hépatique. Les pharmacies d'officine avaient également reçu un questionnaire sous forme de questions à choix multiples ou ouvertes à réponses courtes. Les objectifs de cette étude avaient été d'évaluer le pourcentage de pharmaciens intéressés par le suivi de la transplantation hépatique d'une part, mais également d'évaluer leurs connaissances sur les médicaments de la greffe, la description des problèmes rencontrés et l'identification de supports nécessaires à l'amélioration du suivi des patients.

Au niveau des résultats, 61 pharmacies avaient répondu au questionnaire et 97% d'entre eux étaient intéressés pour réaliser des entretiens avec leurs patients. Cependant, la note moyenne concernant les connaissances des immunosuppresseurs était de 4,9 sur 10. Les difficultés rencontrées par les pharmaciens concernaient principalement les conseils à délivrer et les interactions médicamenteuses à identifier.

C'est pour cela que 98% des pharmaciens souhaitaient une formation sur les traitements de la greffe, notamment par des soirées de formations ou d'e-learning ou même sous forme de papiers.(112)

Ces résultats montraient donc également l'importance de la réalisation de fiches médicaments pour permettre d'aider au quotidien les équipes officinales dans leur délivrance, et de permettre aux patients de prendre leur traitement correctement et sans danger.

3.5 Conclusion à propos de notre enquête

Nous pouvons en conclure que le lien ville-hôpital est primordial pour ces patients du fait de la complexité de leurs traitements, de par les effets indésirables et les interactions médicamenteuses possibles.

Les pharmaciens d'officine peuvent s'appuyer sur les nouvelles missions légales du pharmacien telles que l'éducation thérapeutique, le bilan de médication, la conciliation médicamenteuse pour accompagner ces patients, identifier les personnes à risque de mauvaise observance et les aider afin de réduire les risques d'hospitalisation.

Les patients greffés et leurs familles ont, en résumé, besoin d'un accompagnement spécifique, notamment à propos de la compréhension de leur maladie, sa prise en charge, et des explications sur le rôle de chaque médicament ainsi que les précautions associées au traitement.

Une prise en charge multidisciplinaire est à privilégier comprenant : le médecin spécialiste, le médecin généraliste et le pharmacien pour sécuriser le circuit de dispensation et la prise des médicaments par le patient de façon chronique, ainsi que tous les autres professionnels de santé entourant le patient.

CONCLUSION

La transplantation pédiatrique d'organe(s) solide(s) est de nos jours devenue une issue possible à de nombreuses maladies chroniques et, en 2018, 236 enfants ont pu en bénéficier. Cependant, la transplantation n'est pas sans conséquences : un traitement immunosuppresseur est mis en place et devra être pris à vie. Ce traitement demande une rigueur dans sa prise et peut engendrer des effets indésirables, des interactions médicamenteuses mais également des complications métaboliques (diabète, hypertension artérielle). Ajouté aux complications métaboliques, le rejet d'organe peut survenir et il peut être dû à une non-adhérence au traitement par le patient. Un accompagnement au quotidien est donc primordial pour éviter au maximum les complications.

L'étude réalisée au sein de l'hôpital de la Timone enfant, et plus précisément au sein du service de pédiatrie multidisciplinaire avait pour but, grâce à la conciliation médicamenteuse, de limiter les erreurs médicamenteuses sur la prescription des patients afin d'optimiser et de sécuriser leurs parcours de soin. Les résultats ont pu montrer que 89% des patients hospitalisés présentaient au moins 1 divergence. Ces divergences étaient intentionnelles (changement de traitement, de posologie) ou non intentionnelles (omission, erreurs de posologie par exemple). Les divergences non intentionnelles pouvant entrainer des complications représentaient 21% des divergences et ont toutes été corrigées une fois identifiées. Ce résultat nous montre que le pharmacien a un rôle important à jouer au sein de l'équipe hospitalière dans l'identification et la prévention de ces erreurs liées aux médicaments.

La deuxième étude ou enquête réalisée avait pour objectif de faire le lien avec le pharmacien de ville également impliqué dans la prise en charge des enfants transplantés d'organe(s) solide(s) et d'améliorer les connaissances pharmaceutiques des pharmaciens d'officines sur les traitements de la greffe grâce à la réalisation de fiches conseil sur ces médicaments et ainsi améliorer et sécuriser la délivrance au comptoir.
Un questionnaire a été réalisé et soumis aux pharmaciens d'officine suivant les patients transplantés inclus dans l'étude. Ce questionnaire a révélé que certains patients ne venaient pas chercher régulièrement leur traitement (22,5%) et que peu de patients ou leur famille (12,5%) posaient des questions au comptoir sur les médicaments. Ces résultats nous ont conforté dans l'idée que le pharmacien avait un rôle d'éducation afin d'améliorer les connaissances et l'adhésion des patients au traitement, de sécuriser la prise des médicaments afin d'éviter les

effets indésirables et les interactions médicamenteuses qui peuvent altérer considérablement la qualité de vie du malade. Les pharmaciens sont également au premier plan pour détecter une non-adhérence qui peut entrainer des effets néfastes tels que le rejet du greffon.

Nous pouvons conclure que le lien ville-hôpital a une place importante dans le processus de soin au vu des complexités du traitement des patients transplantés et des complications qu'il peut entrainer. Ce lien ville-hôpital peut être encore développé et amélioré au fil du temps grâce aux nouvelles missions, notamment l'éducation thérapeutique qui devraient permettre aux pharmaciens de renforcer leur rôle d'acteur au sein des parcours de soins pour mieux accompagner les patients dans leur quotidien, améliorer l'observance, réduire les risques d'hospitalisation et donc d'améliorer la prise en charge globale de santé.

ANNEXES

Annexe 1 : L'enquête officinale

Optimisation du lien ville-hôpital : Enquête officinale

Question 1 : Type de pharmacie
a. Urbaine
b. Péri-urbaine
c. Rurale
d. Centre commercial

Question 2 : Nombre de pharmaciens (ETP)
a. Titulaires :
b. Adjoints :

Question 3 : Pharmacien répondant
a. Titulaire
b. Adjoint

Question 4 : Suivi du patient …
Vient-il toujours chercher ces médicaments chez vous ?

Question 5 : Régularité dispensation mensuelle
a. Oui
b. Non

Question 6 : Connaissance du patient
Est-ce que vous savez que cet enfant a été transplanté ?

Question 7 : Questions du patient
a. Vous ont-ils déjà posé des questions sur le traitement immunosuppresseur ?
b. Sur les interactions avec d'autres traitements/automédication ?

Question 8 : Problème rencontré
Savez-vous s'il y a déjà eu des interactions ou CI avec son traitement immunosuppresseur ?

Question 9 : Accompagnement dans le cadre du lien ville-hôpital pour ce type de patient (fiches conseil médicaments notamment)
Etes-vous intéressé ?
Si oui, envoi par mail ? Fax ?
Utilisez-vous la messagerie sécurisée ?

Question 10 : Prescription du Cellcept® sirop,
Est-ce que vous le reconstituez vous-même ?
Si non, pourquoi ?

TACROLIMUS

MODIGRAF® :
Sachet-dose pour suspension buvable de 0,2 mg et 1 mg

PROGRAF® :
Gélule à libération immédiate de 0,5 mg; 1 mg et 5 mg

Indication (AMM):
Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.

Posologie :
2 prises orales par jour à 12h d'intervalle
A jeun (1h avant ou 2 à 3h après un repas) immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée (principe actif photosensible)

En cas d'oubli :
Dans les 6h → prise du médicament
Après les 6h → saut de la prise, non doublement de la prise suivante

Effets indésirables dose-dépendants

- Troubles digestifs : nausées, diarrhées, vomissements, douleurs gastro-intestinales
- Troubles métaboliques : dyslipidémie, hyperglycémie (diabète de novo)
- Troubles cutanés : acné, alopécie, prurit, hypersudation
- HTA, tachycardie, céphalées, tremblements, confusion, insomnie, arthralgie, troubles oculaires, acouphène

Phytothérapie

- Millepertuis, Boldo
↓ des taux sanguins = ↓ efficacité tacrolimus
- Pamplemousse - Schisandra
↑ des taux sanguins = ↑ toxicité tacrolimus

Automédication déconseillée
- AINS ↑ risque de néphrotoxicité
- Femmes en âge de procréer : contraception efficace et manipuler les médicaments avec des gants

Intéractions médicamenteuses

Pharmacocinétiques

Inhibition du métabolisme (CYP450 et Pgp) = **↑ des concentrations**
- Macrolides : josamycine, clindamycine, clarithromycine, érythromycine
- IPP : oméprazole, lansoprazole
- Inhibiteurs calciques : vérapamil, diltiazem, nicardipine
- Autres : amiodarone, dabigatran
- Anti-fongiques : kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole

Induction du métabolisme (CYP450 et Pgp) = **↓ des concentrations**
- Anti-épileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Autres : prednisolone, rifampicine

Modification de l'absorption :
- Chélateur du phosphate : sévélamer (PE : à prendre à distance, à +2h)

Pharmacodynamiques
- Aminosides : amikacine, nebcine, gentamicine
- Amphotéricine B (IV)
- AINS : ibuprofène, kétoprofène
- Immunosuppresseur : ciclosporine

Synergie effets néphrotoxiques

- Diurétiques épargneurs potassiques
- Potassium

Hyperkaliémie potentiellement létale

Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

MYCOPHENOLATE MOFETIL

CELLCEPT® Poudre pour suspension buvable 1g/5mL

Reconstitution par un pharmacien (conservation une fois reconstitué : 2 mois à température ambiante)

Indication (AMM):

Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.

Posologie :

2 prises orales par jour à 12h d'intervalle

Pendant ou en dehors des repas (A avaler intacts avec de l'eau)

En cas d'oubli :

Dans les 6h → prise du médicament

Après les 6h → saut de la prise, non doublement de la prise suivante

CELLCEPT® :
Gélule de 250mg;
comprimé de 500mg

Effets indésirables dose-dépendants

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, ballonnements
- Infections : septicémie, candidose, infection des voies urinaires, syndrome pseudo-grippal, herpes, zona
- Troubles hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie



On peut retrouver fréquemment également :

- Troubles métaboliques : dyslipidémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyper/hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, augmentation transaminases et créatininémie, hématurie, protéinurie
- Troubles cardiovasculaires : hyper/hypotension artérielle, tachycardie
- Troubles neuro-psychiatriques : agitation, confusion, dépression, anxiété, insomnie, somnolence, céphalées
- Troubles cutanés : hypertrophie cutanéo-muqueuse, éruption cutanée, acné, alopécie, prurit
- Troubles généraux : asthénie, arthralgie, malaise, œdème, fièvre, tremblements

Intéractions médicamenteuses

Pharmacocinétiques

Diminution des concentrations :

- Pénicilline A : amoxicilline+/-A.clavulanique, ampicilline, ticarcilline
- IPP : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole
- Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, ofloxacine
- Autres : Telmisartan, rifampicine

Modification de l'absorption : (PE : à prendre à distance, à +2h)

- Chélateur du phosphate : sévélamer
- Autres : laxatifs, topiques gastro-intestinaux/antiacides (gaviscon)

Précautions d'emploi et phytothérapie

- Eviter l'exposition au soleil : utiliser une crème solaire efficace
- Femme en âge de procréer : utiliser une contraception efficace et manipuler les médicaments avec des gants
- Ginkgo – Curcuma : ↑ des taux sanguins = ↑ toxicité du mycophénolate mofétil







Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

CICLOSPORINE

NEORAL® :
Solution buvable de 100mg/mL

NEORAL® :
Capsule molle de 10mg, 25mg, 50mg et 100mg

Indication (AMM):
Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés d'organe(s) solide(s)

Posologie :
2 prises orales par jour
De manière régulière (même heure, en dehors ou pendant le repas), capsule à avaler intact (solution amère : diluer dose prélevée avec de la grenadine)

En cas d'oubli :
Dans les 6h → prise du médicament
Après les 6h → saut de la prise, non doublement de la prise suivante



Effets indésirables dose-dépendants

- Trouble hématologique : leucopénie
- Troubles métaboliques : hyperlipidémie, hyperglycémie (diabète de novo), anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
- Troubles neurologiques : tremblements des extrémités , céphalées, convulsions, paresthésies
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, ulcère gastroduodénal, hyperplasie gingivale, occlusion
- Autres : HTA, fièvre, fatigue, néphrotoxicité et hépatotoxicité, myalgie, crampes musculaires, hirsutisme, acné, hypertrichose

Phytothérapie :

- Millepertuis

↓ des taux sanguins = ↓ efficacité

- Pamplemousse, Bigaradier, Berbérine, Benoîte, Levure de riz rouge, Camomille allemande, menthe officinale

↑ des taux sanguins = ↑ toxicité



Précaution d'emploi :

- Femme en âge de procréer : utiliser une contraception efficace et manipuler les médicaments avec des gants



Intéractions médicamenteuses

Pharmacocinétiques

Inhibition du métabolisme (CYP450 et Pgp) = **↑ des concentrations**

- Macrolides : josamycine, roxythromycine, azithromycine, clindamycine
- Statines : fluvastatine, pitavastatine, rosuvastatine, simvastatine
- Inhibiteurs calciques : vérapamil, nicardipine, lercanidipine,
- Autres : Amiodarone, dabigatran , aliskiren, ézitimibe, danazol

Induction du métabolisme (CYP450 et Pgp) = **↓ des concentrations**

- Autres : prednisolone, rifampicine, triméthoprime, ticlopidine, terbinafine, bosentan, modafinil

Modification de l'absorption :

- Chélateur du phosphate : sévélamer (PE : à prendre à distance, à +2h)

Pharmacodynamiques

- Aminosides : amikacine, nebcine, gentamicine
- Amphotéricine B (IV)
- AINS : ibuprofène, kétoprofène

Synergie effets néphrotoxiques

- Diurétiques épargneurs potassiques
- Potassium

Hyperkaliémie potentiellement létale

- Nifédipine

Addition des effets indésirables à type de gingivopathies



Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

AZATHIOPRINE

IMUREL® :
Comprimé de 25mg et 50mg

Indication (AMM):
Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.

Posologie :
1 à 2 prises orales par jour
Prise recommandée pendant les repas (A avaler intacts avec de l'eau, ne pas croquer ni écraser)

En cas d'oubli :
Dans les 6h → prise du médicament
Après les 6h → saut de la prise, non doublement de la prise suivante



Effets indésirables dose-dépendants

- Infections : infection virale, fongique et bactérienne
- Troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie, myélo-suppression
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie
- Autres : hépatite cholestatique, pancréatite

Précautions d'emploi :

- Prise du médicament au moins 1h avant ou 2-3h après l'ingestion de lait ou produits laitiers
- Eviter l'automédication (phytothérapie)
- Femme en âge de procréer : utiliser une contraception efficace et manipuler les médicaments avec des gants





Intéractions médicamenteuses

Communes à tous les cytotoxiques

Augmentation du métabolisme :
- Antivitamine K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique
→ Contrôle plus fréquent de l'INR
- Ancotil® (Flucytosine) : risque de majoration de la toxicité hématologique
- Phénytoïne/fosphénytoïne : diminution efficacité de l'azathioprine
- Olaparib : risque de majoration de l'effet myélosuppresseur

Diminution du métabolisme :
- Dérivés de l'acide aminosalicylique : Pentasa®, Fivasa®, Dipentum®, Rowasa®

Spécifiques à l'Azathioprine
- Allopurinol et febuxostat : insuffisance médullaire
- Ribavirine : Inhibition du métabolisme de l'azothioprine

Modification de l'absorption : (PE : à prendre à distance, à +2h)
- Laxatifs type magrocol
- Topiques gastro-intestinaux/antiacides (gaviscon®), résines chélatrices



Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

SIROLIMUS/EVEROLIMUS

RAPAMUNE® :
Comprimés de 0,5mg ; 1mg et 2mg
Solution buvable de 1mg/mL

CERTICAN ® :
Comprimés orodispersible de 0,1mg; 0,2mg
Comprimés de 0,25mg ; 0,50mg et 0,75mg

Indication (AMM):
Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.

Posologie :
1 à 2 prises orales par jour
Avant ou après le repas (Attention Rapamune® solution buvable à conserver entre +2°C et +8°C à l'abris de la lumière)

En cas d'oubli :
Dans les 6h → prise du médicament
Après les 6h → saut de la prise, non doublement de la prise suivante

Effets indésirables dose-dépendants

- Infections : infections urinaires (pyélonéphrite), infections fongiques, virales et bactériennes, herpès, septicémie, infections à CMV, fièvre, pneumonie interstitielle
- Troubles hématologiques : thrombocytopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombotique et thrombo-cytopénique, accident thrombo-embolique veineux
- Troubles métaboliques : hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperlipidémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, diabète, anomalie bilan hépatique
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, constipation, stomatite, aphtose
- Autres : céphalées, tachycardie, hypertension, thrombose veineuse, épistaxis, embolie pulmonaire, éruption cutanée, acné, arthralgies, œdème, troubles menstruels, retard de cicatrisation, lymphocèle, ostéonécrose aseptique, syndrome néphrotique

Intéractions médicamenteuses

Pharmacocinétiques

Inhibition du métabolisme (CYP450 et Pgp) = **↑ des concentrations**

- Ciclosporine
- Inhibiteur calcique : vérapamil, diltiazem, nicardipine
- Anti-fongiques : kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole
- Macrolides : josamycine, clindamycine, clarithromycine, érythromycine

Pharmacodynamiques

- IEC (enalapril, lercanidipine, périndopril, ramipril,…) : majoration du risque d'angio-œdème

Précautions d'emploi et phytothérapie

- Femme en âge de procréer : utiliser une contraception efficace et manipuler les médicaments avec des gants
- Eviter l'exposition solaire : utiliser une crème solaire efficace
- Millepertuis : ↓ des taux sanguins = ↓ efficacité
- Pamplemousse : ↑ des taux sanguins = ↑ toxicité

Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

VACCINATION et TRANSPLANTATION

- **L'immunodépression est responsable d'une diminution de l'immunogénicité des vaccins et de la diminution de la durabilité de la réponse.**
- Il est recommandé de mettre à jour l'ensemble des vaccinations avant la transplantation.
- A défaut, les vaccinations pourront être effectuées 6 mois après la transplantation, à l'exception des **vaccins vivants atténués qui seront définitivement contre-indiqués**.

VACCINS INACTIVES	Recommandations en post-greffe
dTPca (diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche)	Idem population générale Chez l'adulte, rappel dTP tous les 10 ans.
Hib (Haemophilus influenzae type b)	Idem population générale
HPV (Papillomavirus humain)	Pour tous les garçons et filles de plus de 9 ans jusqu'à 19 ans révolus (schéma 3 doses)
Hépatite B	Pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB à partir du 6ème mois post-greffe. Sérologie à 1 et 2 mois après vaccination puis une fois/an (injection rappel si Ac anti-Hbs <10 mUI/ml). Chez l'enfant : 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois.
Hépatite A	Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ou chez les patients à risque d'exposition (HSH et toxicomanes IV et en cas de voyages en zone d'endémie). **Schéma :** 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois. Sérologie après vaccination (1 à 2 mois après la 2ème injection).
Pneumocoque	Pour tous les patients • Chez le nourrisson : vaccin conj 13-valent, schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polyosidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. • Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la 2ème dose de vaccin conj 13-valent. • Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte : 1 dose de vaccin conj 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.
Méningocoque C	1 dose jusqu'à l'âge de 24 ans révolus
Méningocoque B	Idem population générale
Grippe saisonnière	Jusqu'à 8 ans en primo-vaccination : 2 doses à 1 mois d'intervalle A partir de 9 ans : 1 injection annuelle

VACCINS VIVANTS ATTENUES
CONTRE-INDIQUES

Varicelle / Zona / ROR / Fièvre jaune / BCG / Rotavirus

ENTOURAGE des patients transplantés
(vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde)

L'HSCP recommande de créer un « **cercle de protection** » autour de l'enfant dès l'inscription sur liste de greffe

Vaccination selon les reco du calendrier vaccinal en vigueur

Attention aux **maladies contagieuses à risque d'atteintes graves voire mortelles** chez l'immunodéprimé : ROR, Coqueluche, Varicelle, Grippe

Pharmacie Hôpital de la Timone
Pharmacien référent (tampon):
Si urgence vitale APPELER LE 15

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-pediatrique
2. expcol_2009_transplantation_02com.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/expcol_2009_transplantation_02com.pdf?sequence=24&isAllowed=y
3. Badet L, Matillon X, Codas R, Timsit M-O, Thuret R, Kleinclauss F, et al. Transplantation rénale pédiatrique. Prog En Urol. 1 nov 2016;26(15):1045-52.
4. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. Presse Médicale. 1 nov 2011;40(11):1028-36.
5. Debray D, Bernard O, Gauthier F. Transplantation hépatique chez l'enfant. Presse Médicale. sept 2009;38(9):1299-306.
6. Hascoet S, Boet A, Nubret K, Lilot M, Feuillet S, Benbrik N, et al. Assistance circulatoire et transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant. Presse Médicale. juill 2018;47(7-8):611-9.
7. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the Indications and Survival in Pediatric Heart Transplants: A 24-year Single-Center Experience in 307 Patients. Ann Thorac Surg. 1 sept 2012;94(3):807-16.
8. Boussaud V. Transplantation pulmonaire -pédiatrique : l'expérience de l'équipe Broussais-HEGP. 2013;4.
9. Orphanet: Syndrome d'Eisenmenger [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=97214
10. Netgen. Indications et résultats de la transplantation intestinale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2396/22241
11. Joëlle AV. Haute Autorité de santé. 2015;41.
12. Garaix F. Spécificité du patient pédiatrique en pré-greffe. Néphrologie Thérapeutique. déc 2011;7(7):587-91.
13. 26-nephrologie_8e-edition_chap26.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/26-nephrologie_8e-edition_chap26.pdf
14. Moalic V, Ferec C. Révision des lois de Bioéthique et greffe d'organes. Réanimation. mars 2005;14(2):144-7.

15. Netgen. Transplantation rénale ABO incompatible [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-346/Transplantation-renale-ABO-incompatible
16. Moalic V. Comment est réalisé un typage HLA ? Wwwem-Premiumcomdatarevues1624069300170004080005 34 [Internet]. 4 juin 2008 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/168010/
17. Moalic V, Ferec C. Typage HLA, méthodes d'analyses et applications cliniques. Presse Médicale. 1 sept 2005;34(15):1101-8.
18. Rebibou JM. Anticorps anti-HLA en transplantation rénale. 2004;9.
19. Legendre C, Loupy A, Rabant M, Aubert O, Rabaté C, Delville M, et al. Aspects actuels des rejets aigus humoraux. Néphrologie Thérapeutique. nov 2014;10(6):479-83.
20. Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit M-O. Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. Prog En Urol. 1 nov 2016;26(15):977-92.
21. Kolopp-Sarda M-N, Malcus C, Kohler C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. Rev Francoph Lab. 1 juin 2008;2008(403):23-30.
22. Origine et maîtrise des complications chez le receveur d'organe [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/Chapitre_15.html
23. Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications médicales. Rev Mal Respir. 1 avr 2010;27(4):365-82.
24. Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. Rev Mal Respir. 1 juin 2009;26(6):639-53.
25. Quelles sont les complications après une greffe ? | Centre suisse du foie de l'enfant [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: https://csfe.hug.ch/quelles-sont-les-complications-apres-une-greffe-0
26. Boissonat P. La prise en charge du greffé cardiaque. 2000;7.
27. Mourad G, Serre J-E, Alméras C, Basel O, Garrigue V, Pernin V, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. nov 2016;12(6):468-87.
28. Robert-Gangneux F, Degeilh B, Chevrier S, Guiguen C, Gangneux J-P. Mycoses

profondes et transplantation. Rev Francoph Lab. juin 2008;2008(403):41-8.
29. Schmidt A, Oberbauer R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation: Curr Opin Urol. janv 1999;9(1):45-9.
30. Allen UD. Réduire les risques d'infection au minimum après une transplantation d'organe en pédiatrie : des conseils aux praticiens. Paediatr Child Health. mars 2013;18(3):149-54.
31. Schmidt A, Oberbauer R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation: Curr Opin Urol. janv 1999;9(1):45-9.
32. Fishman JA. Introduction: Infection in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplant. 2009;9(s4):S3-6.
33. Netgen. L'hypertension chez les transplantés d'organes [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-216/L-hypertension-chez-les-transplantes-d-organes
34. Amira B. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique Renal transplantation and immunosuppressive drugs: part of the clinical pharmacist in the therapeutic management. [cité 10 oct 2019]; Disponible sur: https://www.academia.edu/36261329/La_transplantation_r%C3%A9nale_et_les_immunosuppresseurs_place_du_pharmacien_clinicien_dans_la_prise_en_charge_th%C3%A9rapeutique_Renal_transplantation_and_immunosuppressive_drugs_part_of_the_clinical_pharmacist_in_the_therapeutic_management
35. Khattabi I, Bourouhou H. Prévalence et facteurs de risque de l'hypertension artérielle chez les patients ayant eu une transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. sept 2015;11(5):408-9.
36. Mourad G, Garrigue V, Bismuth J, Szwarc I, Delmas S, Iborra F. Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. EMC - Néphrologie. mai 2005;2(2):61-82.
37. Dubois-Laforgue D. Diabètes post-transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. 1 avr 2017;13:S137-46.
38. Guillemin A, Rousseau B, Neuzillet C, Joly C, Boussion H, Grimbert P, et al. Cancers solides après transplantation d'organe : épidémiologie, pronostic et spécificités de prise en charge. Bull Cancer (Paris). 1 mars 2017;104(3):245-57.
39. Lupo J, Thiebaut-Bertrand A, Epaulard O, Morand P, Germi R. Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation. Rev Francoph Lab. 1 sept

2019;2019(515):26-35.
40. Euvrard S, Kanitakis J. Cancers cutanés après transplantation : quoi de neuf ? Oncologie. 1 févr 2013;15(2):106-10.
41. tableausynoptiquevaccinsimmunodeprimes.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/car_cvi/tableausynoptiquevaccinsimmunodeprimes.pdf
42. Patient transplanté d'organe solide ou en attente de transplantation [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-transplante
43. calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf
44. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou asplèniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504
45. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children [Internet]. http://dx.doi.org.lama.univ-amu.fr/10.1056/NEJMra035092. 2009 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: https://www-nejm-org.lama.univ-amu.fr/doi/10.1056/NEJMra035092
46. Fakhoury M, Zhao W, Jacqz-Aigrain E. Variabilité pharmacocinétique et monitoring du tacrolimus et du mycophénolate mofétil chez l'enfant transplanté rénal. :5.
47. Clere N. Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. Actual Pharm. 1 mars 2019;58(584):26-30.
48. *Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels
49. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2011;7(7):566-81.
50. Gervais R, Willoquet G. Guide pharmaco-clinique. 5ème. Le moniteur des pharmaciens; 2017. 1753 p.
51. VIDAL - THYMOGLOBULINE 5 mg/ml pdre p sol p perf - Synthèse [Internet]. [cité

19 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/thymoglobuline-16312.htm
52. VIDAL - SIMULECT 10 mg pdre/solv p sol inj perfusion - Synthèse [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/simulect-20696.htm
53. VIDAL - NEORAL 25 mg caps molle - Synthèse [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/neoral_25_mg_caps_molle-11604.htm
54. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf
55. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Drugs [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/drugs/view/447
56. Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments. 38e éd. Maloine; 2018. 1957 p.
57. VIDAL - PROGRAF 0,5 mg gél - Synthèse [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/prograf_0_5_mg_gel-13813.htm
58. VIDAL - MODIGRAF 1 mg glé p susp buv - Synthèse [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/modigraf-94140.htm
59. VIDAL - IMUREL 25 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/imurel-65149.htm
60. Niaudet P. Traitement immunosuppresseur. Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2011;7(7):592-8.
61. VIDAL - CELLCEPT 250 mg gél - Synthèse [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cellcept-3454.htm
62. Thériaque [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
63. VIDAL - CERTICAN 0,75 mg cp - Effets indésirables [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/certican-65056-effets_indesirables.htm
64. Pillon F. Les corticoïdes. Actual Pharm. févr 2011;50(503):14-21.
65. VIDAL - SOLUMEDROL 1 g pdre/solv p sol inj - Synthèse [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/solumedrol_1_g_pdre_solv_p_sol_inj-15189.htm
66. Varis T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. Eur J Clin Pharmacol. 1 sept 2000;56(6):489-93.
67. VIDAL - CORTANCYL 5 mg cp séc - Synthèse [Internet]. [cité 28 sept 2020].

Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cortancyl-4501.htm
68. VIDAL - SOLUPRED 20 mg cp efferv - Synthèse [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/solupred_20_mg_cp_efferv-15219.htm
69. Grenda R. Steroid withdrawal in renal transplantation. Pediatr Nephrol Berl Ger. nov 2013;28(11):2107-12.
70. Sarwal MM, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. COMPLETE STEROID AVOIDANCE IS EFFECTIVE AND SAFE IN CHILDREN WITH RENAL TRANSPLANTS: A MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL WITH 3 YEAR FOLLOW UP. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. oct 2012;12(10):2719-29.
71. Warejko JK, Hmiel SP. Single-center experience in pediatric renal transplantation using thymoglobulin induction and steroid minimization. Pediatr Transplant. déc 2014;18(8):816-21.
72. Mead L, Danziger-Isakov LA, Michaels MG, Goldfarb S, Glanville AR, Benden C. Antifungal prophylaxis in pediatric lung transplantation: An international multicenter survey. Pediatr Transplant. 2014;18(4):393-7.
73. VIDAL - BACTRIM susp buv nourrissons et enfants - Synthèse [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/bactrim-1853.htm
74. Sulfamides antibactériens [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens
75. VIDAL - ROVALCYTE 50 mg/ml pdre p sol buv - Synthèse [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/rovalcyte-88045.htm
76. VIDAL - ZELITREX 500 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/zelitrex-18064.htm
77. VIDAL - CYMEVAN 500 mg pdre p sol diluer p perf - Synthèse [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cymevan-176540.htm
78. Delaunay P, Fissore C. Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. J Mycol Médicale. sept 2006;16(3):152-8.
79. VIDAL - VFEND 50 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/vfend-19821.htm
80. Amphotéricine B [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/amphotericine-b
81. VIDAL - CANCIDAS 50 mg pdre p sol diluer p perf - Synthèse [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cancidas-20905.htm

82. guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
83. Nice CRC. SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux. :16.
84. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin. mars 2019;54(1):56-63.
85. Dufay E, Baum T, Doerper S, Conrard E, Piney D, Rosa D, et al. Conciliation des traitements médicamenteux : 2011;10.
86. Butler E, Bourke C. Medicine reconciliation on admission in a paediatric hospital setting. Arch Dis Child. 1 juin 2013;98(6):e1-e1.
87. (PDF) Medication Discrepancies at Transitions in Pediatrics: A Review of the Literature [Internet]. ResearchGate. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/236740645_Medication_Discrepancies_at_Transitions_in_Pediatrics_A_Review_of_the_Literature
88. Coffey M, Mack L, Streitenberger K, Bishara T, De Faveri L, Matlow A. Prevalence and Clinical Significance of Medication Discrepancies at Pediatric Hospital Admission. Acad Pediatr. 1 sept 2009;9(5):360-365.e1.
89. Stone BL, Boehme S, Mundorff MB, Maloney CG, Srivastava R. Hospital admission medication reconciliation in medically complex children: an observational study. Arch Dis Child. 1 avr 2010;95(4):250-5.
90. Abu Farha R, Abu Hammour K, Al-Jamei S, AlQudah R, Zawiah M. The prevalence and clinical seriousness of medication discrepancies identified upon hospital admission of pediatric patients. BMC Health Serv Res [Internet]. 14 déc 2018 [cité 17 févr 2020];18. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295069/
91. Ville - hôpital : des pistes pour renforcer les liens - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://www.fhf.fr/Presse-Communication/Espace-presse/Communiques-de-presse/Ville-hopital-des-pistes-pour-renforcer-les-liens
92. Cahier+thématique+10+-+La+coopération+interprofessionnelle.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/303084/1547370/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+10+-+La+coop%C3%A9ration+interprofessionnelle.pdf

93. Laforge P. Le dossier médical partagé. Actual Pharm. 1 mars 2019;58(584, Supplement):29-30.
94. Cahier+thématique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf
95. Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/2/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf
96. Iatrogénie médicamenteuse [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse
97. Colson S, Gentile S, Côté J, Lagouanelle-Simeoni M-C. Spécificités pédiatriques du concept d'éducation thérapeutique du patient : analyse de la littérature de 1998 à 2012. Sante Publique (Bucur). 24 juill 2014;Vol. 26(3):283-95.
98. Rabiller J, Clere N, Onno C. Rendre le patient transplanté rénal acteur de sa santé. Actual Pharm. 1 mars 2019;58(584):33-8.
99. Dehennault M. Les spécificités du patient pédiatrique en transplantation rénale : qualité de vie, scolarité, observance et transfert en service d'adultes. Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2011;7(7):599-603.
100. Killian MO, Schuman DL, Mayersohn GS, Triplett KN. Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: A systematic review. Pediatr Transplant. 2018;22(4):e13188.
101. Gillet Y. Vaccination et transplantation. 2007;9.
102. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Dello Strologo L, Webb NJA, et al. Incomplete vaccination coverage in European children with end-stage kidney disease prior to renal transplantation. Pediatr Nephrol. 1 févr 2018;33(2):341-50.
103. Carthon CE, Hall RC, Maxwell PR, Crowther BR. Impact of a pharmacist-led vaccine recommendation program for pediatric kidney transplant candidates. Pediatr Transplant. sept 2017;21(6).
104. Alimentation Post Greffe [Internet]. Association Phenix. 2013 [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: http://assoc-phenix.org/2013/alimentation-post-greffe/
105. Medicaments_pour_une_transparence_de_la_consommation_et_des_couts-HDef.pdf

[Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/131173/683213/version/3/file/Medicaments_pour_une_transparence_de_la_consommation_et_des_couts-HDef.pdf
106. Diarrhée en transplantation d'organe solide [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/diarrhee-transplantation-organe-solide
107. Netgen. Prise en charge par le praticien des infections après transplantation d'organes solides [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-197/Prise-en-charge-par-le-praticien-des-infections-apres-transplantation-d-organes-solides
108. Aulagnon F, Scemla A, DeWolf S, Legendre C, Zuber J. Diarrhea After Kidney Transplantation: A New Look at a Frequent Symptom. Transplantation. oct 2014;98(8):806–816.
109. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. Phytothérapie. juin 2012;10(3):170-82.
110. Gautier S, Béné J, Auffret M, Caron J. Interactions entre pamplemousse et médicaments. Phytothérapie. avr 2014;12(2):98-104.
111. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/02-organes/synthese.htm
112. Talavera-Pons S, Jury F, Mulliez A, Lamblin G, Laurent D, Abergel A, et al. Le patient greffé hépatique à l'officine : analyse des besoins des pharmaciens pour optimiser le relais hôpital–ville. /data/revues/22111042/v52i1/S2211104216300522/ [Internet]. 22 mars 2017 [cité 19 mars 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/1108437

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

RESUME

Objectifs : La transplantation pédiatrique d'organe(s) solide(s) engendre la prise à vie d'un traitement immunosuppresseur qui peut entrainer des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et des complications métaboliques. L'objectif de l'étude menée au niveau hospitalier est de limiter, grâce à la conciliation médicamenteuse, les erreurs médicamenteuses sur la prescription des enfants hospitalisés et donc d'optimiser et de sécuriser leur parcours de soins. La 2nde étude a pour objectif de renforcer le lien entre le pharmacien de ville et le milieu hospitalier et de sécuriser, grâce à la diffusion de fiches conseils la délivrance des médicaments.

Méthodologie des études : L'étude menée à l'hôpital de la Timone est une étude rétrospective monocentrique réalisée entre Septembre 2015 et Août 2019 incluant les patients pédiatriques qui ont reçu une transplantation d'organe(s) solide(s) et bénéficié d'une conciliation médicamenteuse à leur entrée dans le service de pédiatrie. Cette conciliation a permis de relever le traitement habituel des patients et la présence ou non de divergences. La 2nde étude réalisée entre Mars et Septembre 2019 de manière prospective monocentrique concernait les pharmacies d'officine des patients inclus dans la 1ère étude. Un questionnaire a été soumis aux pharmaciens pour notamment relever les caractéristiques des officines et les problématiques rencontrées lors du suivi de ces patients.

Résultats : La 1ère étude menée à l'hôpital nous a permis d'inclure 45 patients. L'âge moyen était de 3 ans et de 8 mois. Nous avons constaté la présence d'au moins une divergence chez 89% des patients soit chez 40 patients. Les divergences non intentionnelles concernaient 10 patients et l'omission d'un médicament était présente dans 69% des cas. Le questionnaire de la 2nde étude révèle que 22% des patients ne venaient pas chercher leurs médicaments régulièrement et qu'uniquement 12% des patients posaient des questions au comptoir sur les médicaments. 92,5% des pharmaciens interrogés étaient intéressés pour recevoir des fiches conseils.

Conclusion : Au vu des complexités du traitement mis en place et des complications qu'il peut entrainer, le lien ville-hôpital est primordial dans le parcours de soins du patient pédiatrique transplanté d'organe(s) solide(s). Il peut aujourd'hui être renforcé grâce aux nouvelles missions de pharmacie clinique, notamment l'éducation thérapeutique, et permettre d'améliorer la prise en charge globale de santé.

DISCIPLINE : PHARMACIE CLINIQUE

MOTS CLES : pharmacie clinique, transplantation, conciliation médicamenteuse, questionnaire