

SOMMAIRE

Liste des annexes.....	15
Liste des illustrations.....	16
Figures.....	16
Tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	18
 Introduction.....	 21
 Partie I : Foie et transplantation hépatique.....	 22
 I.1) Le foie.....	 22
I.1.1/ Anatomie.....	22
I.1.2/ Histologie.....	26
I.1.3/ Physiologie.....	27
I.1.3.1- Métabolisme et stockage.....	27
a) Métabolisme glucidique.....	27
b) Métabolisme lipidique.....	32
c) Métabolisme protéique.....	38
I.1.3.2- Détoxification de l'organisme.....	39
a) Elimination de l'ammoniaque.....	39
b) Elimination de l'alcool (éthanol).....	40
c) Elimination des xénobiotiques.....	42
I.1.3.3- Formation de la bile.....	43
a) Composition de la bile.....	43
b) Sécrétion de la bile.....	48
c) Rôles physiologiques de la bile.....	48
Rôle d'excrétion.....	48
Rôle dans la digestion et l'absorption des graisses.....	48
I.1.3.4- Capacité de régénération du foie.....	49
 I.2) La transplantation hépatique.....	 49
I.2.1/ Epidémiologie.....	49
I.2.2/ Définition.....	50
I.2.3/ Indications et contre-indications à la transplantation hépatique chez l'adulte.....	50
I.2.3.1- Indications.....	50
a) La cirrhose.....	50
Alcoolique.....	51
Due au virus de l'hépatite C (VHC).....	51
Due au virus de l'hépatite B (VHB).....	52
Auto-immune.....	52
b) Le carcinome hépatocellulaire ou cancer primitif du foie.....	53
c) Les hépatopathies cholestatiques.....	53

Cirrhose biliaire primitive.....	53
Cholangite sclérosante primitive.....	54
Maladies congénitales des voies biliaires.....	54
Cirrhose biliaire secondaire.....	55
d) Les hépatites fulminantes et subfulminantes.....	55
e) Autres.....	55
I.2.3.2- Contre-indications.....	56
I.2.4/ La greffe : réglementation, candidat, greffon et opération.....	56
I.2.4.1- Réglementation de la greffe hépatique en France.....	56
a) Généralités.....	56
b) Encadrement juridique concernant le receveur.....	57
c) Encadrement juridique concernant le donneur.....	58
I.2.4.2- Le candidat à la greffe.....	58
a) Le bilan pré-opératoire.....	58
b) L'attente.....	60
c) L'appel.....	62
I.2.4.3- Le greffon : donneur et prélèvement.....	62
a) Prélèvement sur donneur en état de mort cérébrale.....	62
b) Prélèvement sur donneur vivant.....	64
I.2.4.4- Technique chirurgicale de la greffe.....	65
a) Préparation à la greffe.....	65
b) Technique de greffe et soins post-opératoires.....	65
I.2.5/ Complications.....	66
I.2.5.1- Le phénomène de rejet.....	66
a) Les différents types de greffes.....	66
b) Le système immunitaire.....	66
c) Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).....	67
d) Les mécanismes immunologiques du rejet.....	69
1/ Reconnaissance de l'antigène.....	69
2/ Activation des lymphocytes T CD4 ⁺	70
Signal 1 d'engagement du récepteur.....	70
Signal 2 de costimulation.....	71
Signal 3 de progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.....	71
Signal 4 de progression du cycle cellulaire.....	72
3/ Infiltration du greffon.....	72
4/ Agression de cellules parenchymateuses.....	73
e) Les différents types de rejets.....	74
Rejet hyper aigu.....	74
Rejet aigu.....	75
Rejet chronique.....	75
I.2.5.2- Autres complications.....	76
a) Complications médicales.....	76
Extra-hépatiques.....	76
Complications infectieuses (bactériennes, virales, fongiques).....	76
Syndrome métabolique.....	78

Insuffisance rénale chronique.....	78
Cancers <i>de novo</i>	78
Complications neuro-psychiques.....	79
Récidives de la maladie sur le greffon.....	79
Récidives non infectieuses.....	79
Carcinome hépatocellulaire.....	79
Hépatite alcoolique.....	80
Hépatite auto-immune.....	80
Cirrhose biliaire primitive.....	80
Cholangite sclérosante primitive.....	80
Stéatohépatite non alcoolique.....	81
Hépatite auto-immune <i>de novo</i>	81
Récidives infectieuses concernant les cirrhoses C et B.....	81
Après une greffe pour cirrhose due à une hépatite C.....	81
Après une greffe pour cirrhose due à une hépatite B.....	82
b) Complications chirurgicales.....	83
Complications biliaires.....	83
Complications artérielles.....	84
Complications veineuses.....	84
Hémorragie post-opératoire.....	85
c) Non fonction du greffon.....	85

Partie II : Le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance et les conseils associés aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté hépatique86

II.1) Le patient transplanté hépatique.....	86
II.1.1/ Critères de bonne réponse à la transplantation hépatique.....	86
II.1.2/ Un patient polymédiqué.....	87
II.1.3/ Un patient immunodéprimé.....	87
II.1.4/ Un patient insuffisant hépatique.....	88
II.2) Le patient transplanté hépatique et les traitements médicamenteux.....	90
II.2.1/ Les traitements immunosuppresseurs.....	90
II.2.1.1- Les inhibiteurs de la calcineurine.....	91
a) Mécanismes d'action.....	91
La ciclosporine.....	91
Le tacrolimus.....	93
b) Relations structure-activité.....	93
La ciclosporine.....	93
Le tacrolimus.....	94
c) Paramètres pharmacocinétiques.....	94
La ciclosporine.....	94
Le tacrolimus.....	95
d) Posologies et modes d'administration.....	95
La ciclosporine.....	95

Le tacrolimus.....	96
e) Effets indésirables.....	96
La ciclosporine.....	97
Le tacrolimus.....	98
f) Contre-indications.....	99
La ciclosporine.....	99
Le tacrolimus.....	99
g) Interactions médicamenteuses.....	99
h) Mises en garde et précautions d'emploi.....	101
La ciclosporine.....	101
Le tacrolimus.....	102
i) Grossesse et allaitement.....	103
II.2.1.2- Les corticoïdes.....	103
a) Mécanismes d'action.....	103
b) Relations structure-activité.....	106
c) Paramètres pharmacocinétiques.....	107
d) Posologies et modes d'administration.....	107
e) Effets indésirables.....	108
f) Contre-indications.....	109
g) Interactions médicamenteuses.....	109
h) Mises en garde et précautions d'emploi.....	110
i) Grossesse et allaitement.....	111
II.2.1.3- Les médicaments cytotoxiques.....	111
a) Mécanismes d'action.....	111
L'azathioprine.....	111
Le mycophénolate mofétil.....	112
b) Relations structure-activité.....	113
L'azathioprine.....	113
Le mycophénolate mofétil.....	114
c) Paramètres pharmacocinétiques.....	114
L'azathioprine.....	114
Le mycophénolate mofétil.....	114
d) Posologies et modes d'administration.....	115
L'azathioprine.....	115
Le mycophénolate mofétil.....	115
e) Effets indésirables.....	116
L'azathioprine.....	116
Le mycophénolate mofétil.....	117
f) Contre-indications.....	117
L'azathioprine.....	117
Le mycophénolate mofétil.....	117
g) Interactions médicamenteuses.....	117
L'azathioprine.....	117
Le mycophénolate mofétil.....	118
h) Mises en garde et précautions d'emploi.....	119

L'azathioprine.....	119
Le mycophénolate mofétil.....	119
i) Grossesse et allaitement.....	120
L'azathioprine.....	120
Le mycophénolate mofétil.....	121
II.2.1.4- Les anticorps polyclonaux : les immunoglobulines anti-lymphocytaires.....	121
a) Mécanismes d'action.....	121
b) Relations structure-activité.....	122
c) Paramètres pharmacocinétiques.....	122
d) Posologies et modes d'administration.....	122
e) Effets indésirables.....	122
f) Contre-indications.....	123
g) Interactions médicamenteuses.....	123
h) Mises en garde et précautions d'emploi.....	123
i) Grossesse et allaitement.....	124
II.2.1.5- Stratégies thérapeutiques.....	124
a) Prévention du rejet.....	124
Traitement d'attaque.....	124
Traitement d'entretien.....	125
b) Traitement du rejet aigu.....	126
II.2.1.6- Limites des traitements immunosuppresseurs et enjeux.....	126
II.3) Suivis du patient transplanté hépatique.....	127
II.3.1/ Suivi médical.....	127
II.3.2/ Suivi hygiéno-diététique.....	127
II.3.2.1- Alimentation.....	127
II.3.2.2- Activité physique.....	128
II.3.2.3- Tabac.....	128
II.4) Automédication et conseils associés – Exemples de pathologies.....	128
II.4.1/ Patient transplanté hépatique et douleurs.....	129
II.4.2/ Patient transplanté et troubles digestifs.....	131
II.4.2.1- Diarrhée.....	131
II.4.2.2- Constipation.....	134
II.4.3/ Patient transplanté et fièvre.....	136
II.4.4/ Patient transplanté et rhume.....	136
II.4.5/ Patient transplanté et toux.....	138
II.4.5.1- Toux sèche.....	138
II.4.5.2- Toux grasse.....	140
II.4.6- Patient transplanté et lésion cutanée.....	141
Conclusion.....	142
Bibliographie.....	143
Annexes.....	153

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : La ciclosporine : Fiche d'informations au patient	153
Annexe 2 : Le tacrolimus : Fiche d'informations au patient	154
Annexe 3 : Le tacrolimus : Fiche d'informations au patient	
Annexe 4 : Les corticoïdes : prednisone et prednisolone : Fiche d'informations au patient	155 156
Annexe 5 : L'azathioprine : Fiche d'informations au patient	
Annexe 6 : Le mycophénolate mofétil : Fiche d'informations au patient	157 158

LISTE DES ILLUSTRATIONS

❖ Figures

Figure 1 : Situation du foie dans le corps humain	22
Figure 2 : Les quatre divisions du foie	23
Figure 3 : Segmentation hépatique selon Couinaud	24
Figure 4 : Vascularisation du foie	24
Figure 5 : Le foie (vue de face)	25
Figure 6 : Le lobule hépatique – A : Schéma du lobule hépatique, B : Direction du flux sanguin et de la bile dans le lobule hépatique	26
Figure 7 : La glycogénèse	28
Figure 8 : Le cycle des pentoses phosphates	29
Figure 9 : La glycolyse	31
Figure 10 : La néoglucogénèse	32
Figure 11 : Transport des acides gras dans la mitochondrie hépatique et β -oxydation	34
Figure 12 : Formation des corps cétoniques	35
Figure 13 : Synthèse du cholestérol	37
Figure 14 : Le cycle de l'urée	39
Figure 15 : Oxydation de l'éthanol par le foie	41
Figure 16 : Formation des acides biliaires à partir du cholestérol	44
Figure 17 : Formation et transformation de la bilirubine	47
Figure 18 : Organisation du système HLA	68
Figure 19 : Prise en charge et présentation des peptides antigéniques par les molécules HLA de classes I et II	69
Figure 20 : Signal 1 d'activation du lymphocyte T	71
Figure 21 : Infiltration du greffon	73
Figure 22 : <i>Cross match</i> lymphocytaire	75
Figure 23 : Cancer <i>de novo</i> après transplantation hépatique	79
Figure 24 : Prévention de la récurrence virale post-transplantation hépatique	82
Figure 25 : Mécanisme d'action de la ciclosporine	92
Figure 26 : Mécanisme d'action du tacrolimus	93
Figure 27 : Molécule de ciclosporine	93
Figure 28 : Molécule de tacrolimus	94
Figure 29 : Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif	104
Figure 30 : Action transcriptionnelle indirecte : activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1	105
Figure 31 : Action transcriptionnelle indirecte : inhibition des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1	105
Figure 32 : Action transcriptionnelle indirecte : activation du facteur de transcription NF-IL6	106
Figure 33 : Molécule de prednisone	106
Figure 34 : Molécule de prednisolone	106

Figure 35 : Molécule de méthylprednisolone	106
Figure 36 : Noyau prégnane	106
Figure 37 : Action des métabolites de l'azathioprine	112
Figure 38 : Mécanisme d'action du mycophénolate mofétil	113
Figure 39 : Molécule d'azathioprine	113
Figure 40 : Molécule de mycophénolate mofétil	114

❖ Tableaux

Tableau 1 : Composition de la bile	43
Tableau 2 : Score de Child-Plugh	51
Tableau 3 : Complications biliaires après transplantation hépatique	83
Tableau 4 : Complications artérielles après transplantation hépatique	84
Tableau 5 : Complications veineuses après transplantation hépatique	84
Tableau 6 : Normes biologiques	87
Tableau 7 : Médicaments immunosuppresseurs commercialisés en France France (banque de données ANSM 2012)	90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<u>ABREVIATION</u>	<u>SIGNIFICATION</u>
ABC	ATP Binding Cassette
ABM	Agence de BioMédecine
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adénine DiPhosphate
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	Alanine AminoTransférase
AMPc	Adénosine MonoPhosphate cyclique
ARN	Acide RiboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique messenger
ASAT	ASpartate AminoTransférase
ASBT	Apical Sodium Bile Acid CoTransporter
ATP	Adénine TriPhosphate
AZA	Azathioprine
BSEP	Bile Salt Export Pump
CAM	Cell Adhesion Molecules
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CH	Centésimales Hahnémanniennes
Cm	Centimètres
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	CytoMégaloVirus
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Térogènes
CRP	C-Reactive Protein
DAG	DiAcylGlycérol
EBV	Epstein-Barr Virus
ECG	ElectroCardioGramme
EFG	Etablissement Français des Greffes
FAD	Flavine Adénine DiNucléotide
GLUT	Glucose Transporter
GMPS	MonoPhosphate Guanine Synthétase
GRE	Glucocorticoids Responsive Elements
GST	Glutathion S-Transférase
γGT	Gamma-Glutamyl Transpeptidases
HAI	Hépatite Auto-Immune
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leucocyte Antigens
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A

HPRT	Hypoxanthine guanine PhosphoRibosyl Transférase
HPST	Hôpital Patient Santé Territoire
IBAT	Ileal Na ⁺ /Bile Acid coTransporter
ICOS	Inducible Co-Stimulator
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFN	InterFéron
Ig	Immunoglobuline
IL	InterLeukine
ILBP	Ileal Lipid Binding Protein
IM	Intra-Musculaire
IMPDH	Inosine 5-MonoPhosphate DesHydrogénase
INF	Interféron
INR	International Normalized Ratio
IP3	Inositol TriPhosphate
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
ITPase	Inosine TriPhosphatase
IV	Intra-Veineuse
Kg	Kilogrammes
L	Litres
LDL	Low Density Lipoprotein
L-FABP	Liver Fathy Acid Binding Protein
LST-1	Liver Specific organic anion Transporter
µg	Microgrammes
µm	Micromètres
µmol	Micromoles
Mg	Milligrammes
mL	Millilitres
mmHg	Millimètres de mercure
MPA	Acide Mycophénolique
MPAG	Acide Mycophénolique Glucuroconjugué
MELD	Model for End stage Liver Disease
6-MMP	6-MéthylMercaptoPurine
6-MMPR	6-MéthylMercaptoPurine Ribonucléotide
6-MP	6-MercaptoPurine
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycine
NADP	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogéné
NAPQI	N-Acétyle-P-benzoQuinone Imine
NASH	Non Alcoholic Steato-Hepatitis
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-cells
NFS	Numération Formule Sanguine
NK	Natural Killer
NTCP	Na ⁺ /Taurocholat coTransporting Polypeptide

OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PAL	Phosphatases ALcalines
PCR	Polymérase Chain Reaction
PI3K	Phospho Inositol 3-Kinase
PKC	Protéine Kinase C
PMO	Prélèvement Multi-Organe
PNAd	Peripheral Node Addressin
PRR	Pattern Recognition Receptor
PVC	PolyChlorure de Vinyle
RBP	Retinol Binding Protein
SAL	Sérum Anti-Lymphocytaire
SHR	Syndrome Hépat-Rénal
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCR	T-Cell Receptor
TGF	Transforming Growth Factor
6-thioITP	6-thio Inosine TriPhosphate
6-TIMP	6-ThioInosine MonoPhosphate
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
TMPT	Thiopurine MéthylTransférase
TNF	Tumor Necrosis Factor
6-TNG	6-ThioGuanine Nucléotides
TNM	Tumor Node Metastase
TOP	Terminal Oligopyrimidine Tract
TP	Taux de Prothrombine
TS	Temps de Saignement
6-TU	Acide 6-ThioUrique
UDP	Uridine DiPhosphate
UI	Unités internationales
UTP	Uridine TriPhosphate
UV	Ultra-Violet
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
XO	Xanthine Oxydase
ZAP	Zeta Associated Protein

INTRODUCTION

La greffe ou transplantation hépatique fait partie des méthodes thérapeutiques permettant de palier à une insuffisance fonctionnelle de nombreux tissus ou cellules, par transplantation de ces derniers provenant d'un donneur, vers un receveur.

La première greffe de foie chez un humain fut réalisée à Denver, en 1963, par Thomas Starzl.

Au cours de ces six dernières années, plus de 1000 greffes hépatiques par an ont été réalisées en France.

Les indications de la transplantation hépatique se sont peu à peu élargies. Les principales indications retrouvées chez l'adulte sont la cirrhose alcoolique, le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose virale post-hépatite C.

La transplantation hépatique est devenue le traitement de référence de la majorité des maladies hépatiques à leur stade terminal. En effet, les progrès réalisés dans les techniques chirurgicales (foie partagé, donneur vivant, etc.) et de conservation des organes, ainsi que l'apparition et le développement de nouveaux agents immunosuppresseurs, suite à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire, ont permis de prévenir efficacement le rejet et d'augmenter l'espérance de vie des patients transplantés au cours de ces dernières années.

De plus, une standardisation des politiques d'attribution des greffons a permis d'optimiser l'affectation de ces greffons, de diminuer les décès, le nombre de greffes « prématurées », et d'accélérer l'accès à la greffe des malades les plus graves.

La découverte d'une maladie hépatique grave nécessitant une greffe de foie peut avoir un retentissement important sur la vie du patient et de son entourage. Un accompagnement de qualité de la part de l'équipe médicale est indispensable et passe par une étroite collaboration entre eux, mais aussi avec les professionnels de santé extérieurs (médecins traitants, pharmaciens d'officine, infirmiers(ères) libéraux (ales), etc.).

L'article 38 de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) [1] s'inscrit dans cette dynamique en définissant de nouvelles missions pour le pharmacien d'officine, et notamment l'accompagnement du patient pour les pathologies chroniques et l'éducation thérapeutique.

Pour cela, en ce qui concerne l'accompagnement du patient transplanté hépatique, il est important que les pharmaciens d'officine soient informés sur les différents traitements immunosuppresseurs utilisés et leurs conseils associés.

Après une présentation générale du foie, de la transplantation hépatique (épidémiologie, indications, contre-indications, déroulement, etc.) et ses complications dans une première partie, une seconde partie détaillera les traitements immunosuppresseurs utilisés après une transplantation hépatique et les principales caractéristiques (effets secondaires, contre-indications, etc.) que le pharmacien d'officine doit prendre en compte pour une meilleure délivrance. Elle mettra également en avant quelques règles (automédication, suivi biologique, règles hygiéno-diététiques, etc.) à suivre par le patient transplanté hépatique afin d'améliorer sa qualité de vie après la greffe.

I.1) Le foie

I.1.1/ Anatomie

Le foie, organe du système digestif, est situé à droite de l'estomac, dans la partie supérieure de la cavité abdominale, et est protégé en partie par les côtes. Il est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme [Figure 1] [2].

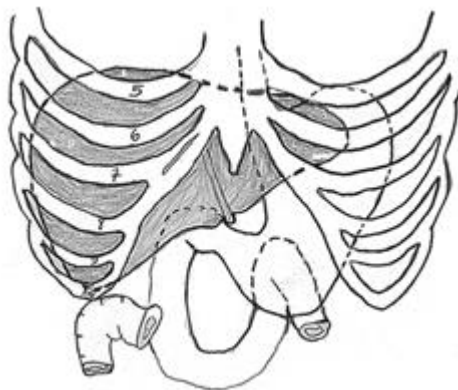


Figure 1 : Situation du foie dans le corps humain [3].

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme : il constitue 2% de la masse corporelle. Il mesure environ 30 cm de long et 10 cm de large et de haut, et pèse en moyenne entre 1 et 2,3 kg.

Il est entouré par une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui lui donne un aspect brillant.

Il est également en partie recouvert par une couche de péritoine. Le foie est maintenu en position par des plis péritonéaux qui le rattachent à la face inférieure du diaphragme, et par la pression des organes dans la cavité abdominale [2][6].

Le foie se divise en quatre parties de tailles différentes : le lobe gauche, le lobe droit, le lobe carré et le lobe caudé.

Le lobe droit correspond à la partie la plus volumineuse et représente deux tiers de son volume et le lobe gauche représente un tiers du volume du foie. Ces deux parties sont séparées par le ligament falciforme.

Le lobe carré et le lobe caudé, situés entre les lobes droit et gauche, sont séparés par une fente appelée le hile du foie, d'où arrivent et partent les vaisseaux sanguins, nerfs et canaux biliaires majeurs [Figure 2] [2][6].

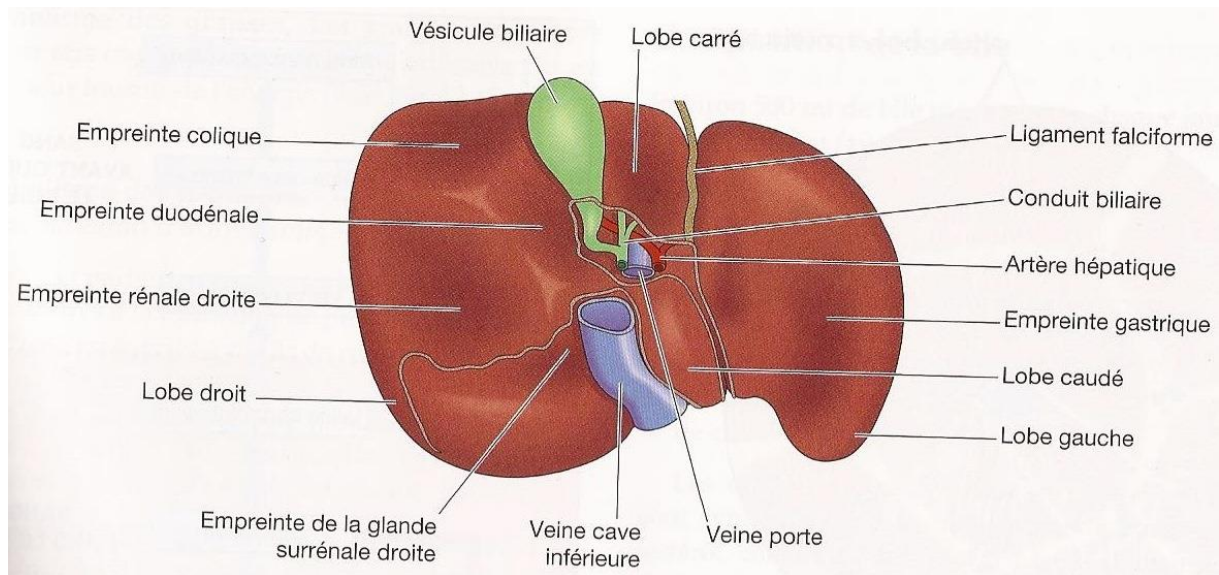


Figure 2 : Les quatre divisions du foie [2].

Chacune des quatre parties du foie est divisée en huit segments : c'est la segmentation hépatique selon Couinaud. Celle-ci est réalisée comme suit :

- Lobe gauche : segments II et III
- Lobe droit : segments V, VI, VII et VIII
- Lobe caudé : segment I
- Lobe carré : segment IV

Par ailleurs, ce qu'on appelle foie droit correspond aux segments IV, V, VI, VII et VIII, et ce que l'on nomme foie gauche correspond aux segments II, III et IV. Le segment I, ou lobe caudé, se distribue de façon variable et reste toujours solidaire de la veine cave inférieure [Figure 3].

Ces divisions anatomiques sont utilisées lors des interventions chirurgicales. En effet, lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être ôtée, la coupure suit souvent ces limites anatomiques [4].

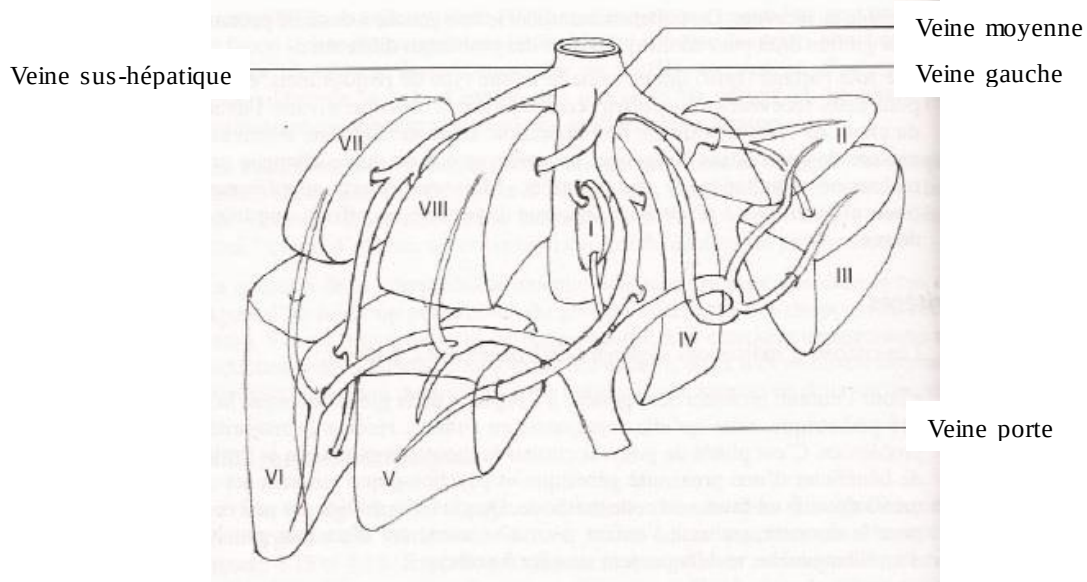


Figure 3 : Segmentation hépatique selon Couinaud [4].

Le foie est l'un des organes le plus vascularisé du corps humain. Chez l'adulte, il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et est traversé par 1,4 L de sang par minute en moyenne.

Le foie est principalement vascularisé par l'artère hépatique, artère nourricière qui apporte l'oxygène au foie, et par la veine porte, par laquelle le foie récupère le sang en provenance de l'estomac et de l'intestin, de la rate et du pancréas. Celui-ci contient des substances (nutriments, etc.) transformées au cours de leur passage dans le foie.

Le retour veineux est assuré par les trois veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure [Figure 4] [2][6].

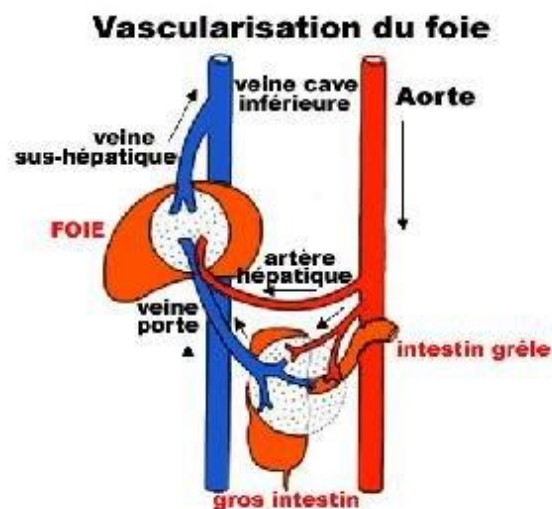


Figure 4 : Vascularisation du foie [5].

Par ailleurs, on retrouve trois secteurs anatomiques lymphatiques dans le foie :

- Le réseau lymphatique portal qui représente 80% du transit lymphatique hépatique. La lymphe naît au niveau de l'espace de Disse, entre les cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes, puis arrive au niveau de l'espace de Mall au niveau des branches terminales de la veine porte. Elle se retrouve enfin au niveau de l'espace porte pour former les vaisseaux lymphatiques initiaux. Les vaisseaux lymphatiques se propagent le long du système veineux porte via le hile hépatique.
- Le réseau lymphatique pariétal qui draine la capsule et les ligaments accessoires vers le diaphragme et la paroi abdominale.
- Le réseau lymphatique central qui suit le système veineux sus-hépatique [2][6].

Enfin, les sécrétions hépatiques, appelées bile, sont collectées puis excrétées par les canaux hépatiques. Ces derniers se réunissent en un seul canal hépatique commun. Ce dernier se prolonge en un tuyau en forme de Y, formant le canal cystique et aboutissant dans la vésicule biliaire. Cette dernière est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe droit. Elle permet le stockage d'une partie de la bile, sous forme concentrée.

Sous le canal hépatique, on trouve le canal cholédoque qui arrive dans l'ampoule de Vater, formé par le sphincter d'Oddi [Figure 5] [2][6].

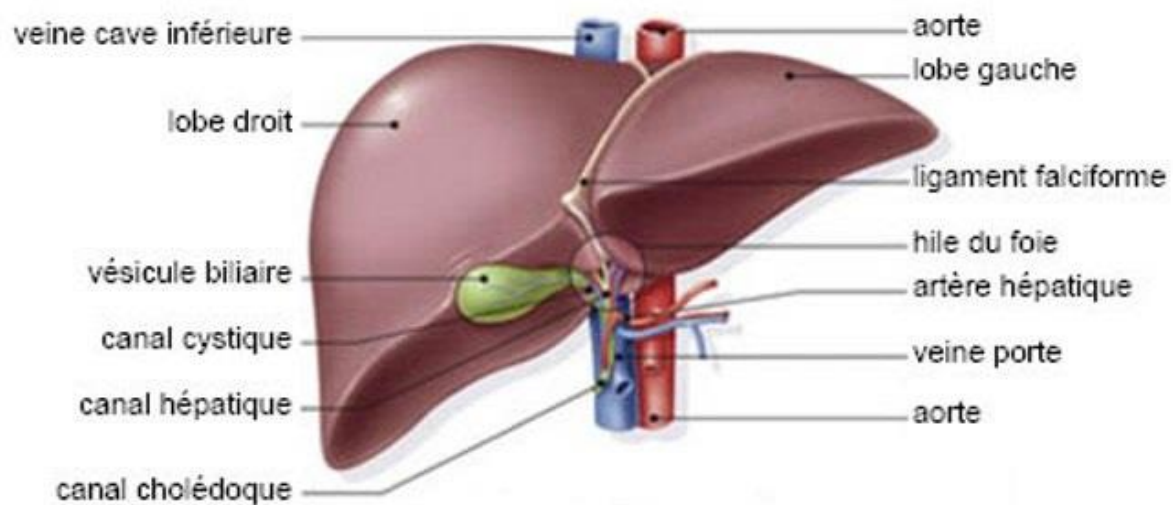


Figure 5 : Le foie (vue de face) [7].

Le foie est doté d'une innervation ortho- et parasympathique constituée de fibres :

- Efférentes sympathiques et parasympathiques jouant un rôle dans le métabolisme des hépatocytes, dans la régulation hémodynamique et la motricité biliaire
- Afférentes végétatives qui joueraient un rôle dans les phénomènes d'osmo- et chémo-réception.

Ces deux types de fibres nerveuses sont retrouvés dans le tissu conjonctif des espaces portes et en contact étroit avec l'artère hépatique, la veine porte et les canaux biliaires.

Quelques fibres orthosympathiques pénètrent dans le lobule, formant un réseau autour des hépatocytes et dans la paroi sinusoïdale, et se prolongeant parfois jusqu'à la veine centrolobulaire [2][6].

1.1.2- Histologie

Microscopiquement, la structure élémentaire du tissu hépatique est le lobule hépatique, fait d'un groupement d'hépatocytes. Ce sont des cellules polyédriques de 20 μm de long sur 30 μm de large environ. Elles sont composées d'un noyau rond ou ovalaire central, parfois deux (environ 25% des hépatocytes sont binucléés). La durée de vie moyenne minimale d'un hépatocyte est de l'ordre de 150 jours. Les hépatocytes sont disposés en travées unicellulaires. Ils sont en contact avec les hépatocytes adjacents de la même travée par leurs membranes latérales, avec le canalicule biliaire par leur membrane canaliculaire, et avec l'espace de Disse par leur membrane sinusoïdale. Les sinusoïdes sont des vaisseaux sanguins à parois incomplètes et permettent au sang provenant de l'artère hépatique et à celui provenant de la veine porte, de se mélanger et de se mettre en contact avec les cellules hépatiques. Ce sang provenant des sinusoïdes se draine dans les veines centrolobulaires, qui, elles, se réunissent pour finalement former les veines hépatiques.

Par ailleurs, on retrouve également des canalicules biliaires entre les colonnes de cellules hépatiques. Chaque colonne est ainsi encadrée par un sinusoïde d'un côté et un canalicule biliaire de l'autre. Les canalicules biliaires se réunissent pour former les canaux hépatiques qui drainent la bile [Figure 6] [2][6][8].

Schéma du lobule hépatique

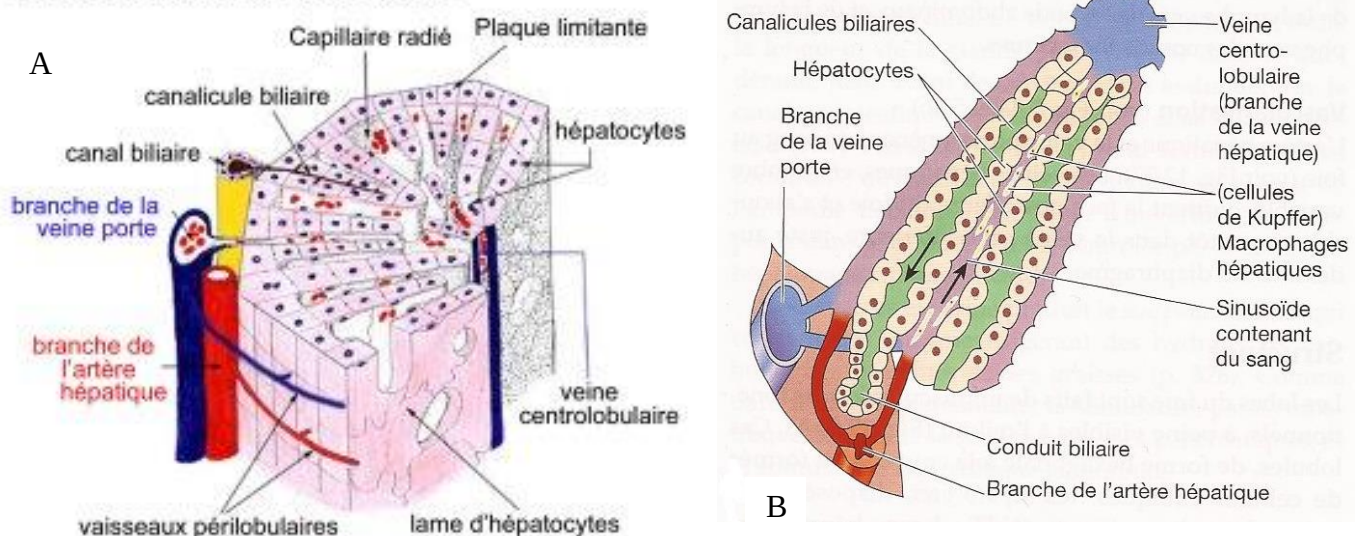


Figure 6 : Le lobule hépatique

A : Schéma du lobule hépatique [5], B : Direction du flux sanguin et de la bile dans le lobule hépatique [2].



Le foie est constitué à 80% d'hépatocytes. D'autres sortes de cellules sont également présentes, notamment : [2][6][8]

- Les cellules de Kùpffer (30%) qui sont des macrophages hépatiques dotés d'activité lysosomale.

Elles interviennent dans les fonctions immunitaires grâce à leur propriété de phagocytose d'agents infectieux (virus, bactéries, protozoaires) et de cellules tumorales. Elles jouent donc un rôle important dans l'immunité, en présentant les antigènes aux lymphocytes.

Elles participent aussi à la réponse inflammatoire par la synthèse de cytokines (TNF α (*Tumor Necrosis Factor*), interleukines (IL) 1 et 6, l'interférons (IFN) α et δ et TGF β (*Transforming Growth Factor*)) responsables du développement de la fibrose hépatique.

Après stimulation par un corps étranger, elles fabriquent également des dérivés réactifs de l'oxygène (ion superoxyde), et des eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxane).

- Les cellules endothéliales qui ont un rôle :

- de filtre dans le passage de particules de taille moyenne (ex : VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)), et de taille plus volumineuse (ex : chylomicrons),

- dans la synthèse de matrice extracellulaire (production de collagène et de fibronectine), dans la production de médiateurs de l'inflammation (IL 1 et 6, dont les prostacyclines et la prostaglandine E2) et de vasorégulateurs tels que le monoxyde d'azote.

- Les cellules d'Ito ou cellules étoilées caractérisées par l'existence de longs et fins prolongements cytoplasmiques assurant une fonction de soutien et de communication entre hépatocytes et cellules sinusoidales. Elles sont situées dans l'espace de Disse, et interviennent :

- dans la formation de la matrice extracellulaire,
- dans le stockage des graisses et de la vitamine A,
- et dans la régulation du flux sanguin sinusoidal.

I.1.3/ Physiologie

Le foie possède trois principales fonctions :

I.1.3.1- Métabolisme et stockage

Le foie reçoit une grande partie du sang chargé en nombreuses substances provenant de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif, et participe ainsi au métabolisme et au stockage des nutriments.

a) Métabolisme glucidique

En période postprandiale, le foie permet le maintien de la glycémie à une valeur constante en transformant les glucides (glucose, fructose, galactose), captés dans le sang, en

glycogène, lorsque leur concentration dans le sang est trop élevée. Il s'agit de la glycogénèse qui se déroule de la façon suivante [Figure 7] : [2][8][9][10]

L'insuline sécrétée par le pancréas entraîne l'entrée de glucose dans les hépatocytes. Celui-ci pénètre dans les hépatocytes par diffusion facilitée, grâce à un transporteur, le GLUT (*Glucose Transporter*)-2. Là, il y a :

1/ Action de la glucokinase, en présence d'une molécule d'ATP (Adénosine TriPhosphate), qui transforme le glucose en glucose-6-phosphate, avec libération d'une molécule d'ADP (Adénosine DiPhosphate).

2/ Action de la phosphoglucomutase qui transforme le glucose-6-phosphate en glucose-1-phosphate.

3/ Action de l'UDP (Uridine DiPhosphate)-glucose-pyrophosphorylase qui permet, en présence d'une molécule d'UTP (Uridine TriPhosphate), la transformation du glucose-1-phosphate en UDP-glucose avec libération d'un pyrophosphate.

4/ Action de la glycogène-synthétase qui permet le transfert de la portion glucose de l'UDP-glucose sur une chaîne de glycogène préexistante.

5/ Action de la 1,6-glucose-transférase, enzyme branchante permettant le transfert d'un fragment oligosidique sur le carbone 6 d'un glucose de la chaîne linéaire précédemment formée.

Le glycogène est stocké dans les hépatocytes.

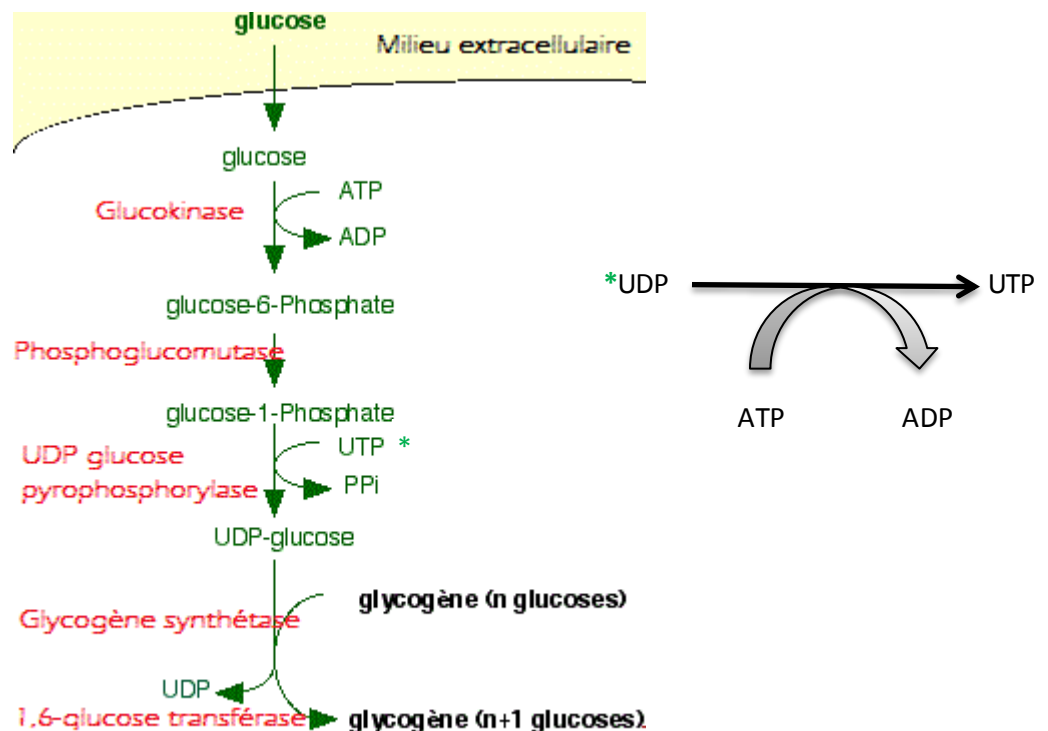


Figure 7 : La glycogénèse [11].

Le cycle des pentoses phosphates, quant à lui, permet aux cellules de métaboliser du glucose-6-phosphate sans passer par la voie de la glycolyse. Cette séquence est entièrement située dans le cytosol des cellules. [2][8][9][10]

Il se déroule en plusieurs étapes :

- 1/ Oxydation du glucose-6-phosphate en ribulose-5-phosphate, grâce à la glucose-6-phosphate déshydrogénase et la 6-phospho-gluconate déshydrogénase, deux enzymes à NADP^+ (Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate), ainsi que la 6-phosphogluconate lactonase.
- 2/ Isomérisation du ribulose-5-phosphate. Ce dernier peut être converti en deux molécules :
 - Le ribose-5-phosphate, grâce à la phosphoribose isomérase,
 - Et le xylulose-5-phosphate, grâce à la phosphoribulose épimérase.
- 3/ Interconversion des pentoses-phosphates et des hexoses-phosphates par transaldolisation et transcétolisation.

Le cycle des pentoses phosphates permet la synthèse de deux composés importants : le NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate Hydrogéné) et le ribose-5-phosphate, précurseur de la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques.

Ce cycle libère une molécule de dioxyde de carbone pour chaque molécule de glucose-6-phosphate oxydée [Figure 8].

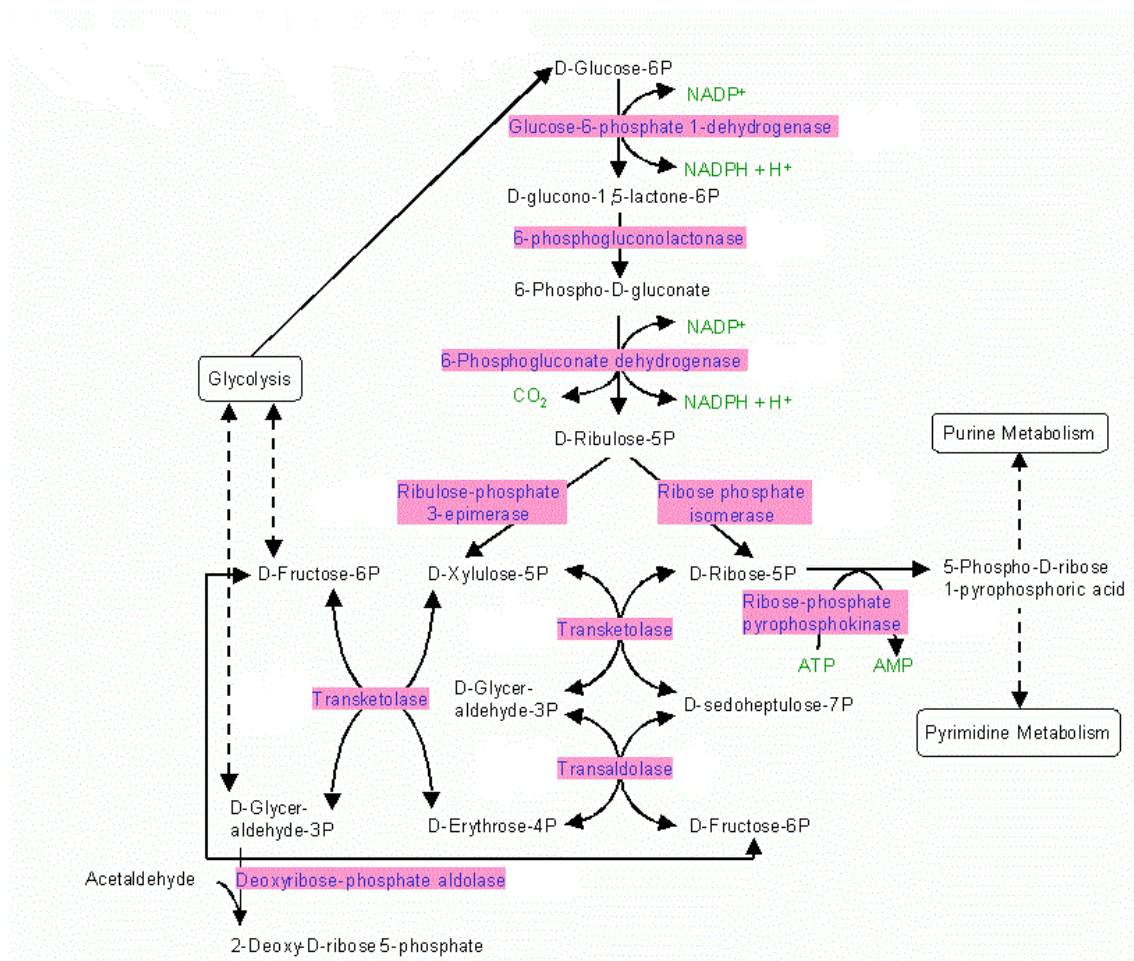


Figure 8 : Le cycle des pentoses phosphates [12].

En période inter-prandiale, selon les besoins de l'organisme, le foie peut transformer le glucose en énergie sous forme d'ATP et de pyruvate. C'est la glycolyse, qui se déroule ainsi [Figure 9] : [2][8][9][10]

1/ Transformation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate par l'intermédiaire de la phosphoglucose isomérase.

2/ Phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-diphosphate. Cette réaction nécessite une molécule d'ATP.

3/ Le fructose-1,6-diphosphate est coupé en 2 molécules de triose-phosphate (glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate) sous l'action d'une triose-phosphate-isomérase. La dihydroxyacétone phosphate est ensuite transformée en glycéraldéhyde grâce à une triose-phosphate isomérase.

4/ La fonction aldéhyde du glycéraldéhyde-3-phosphate est oxydée par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase pour obtenir le 1,3-diphosphoglycérate. Cette réaction nécessite un NAD^+ .

5/ La 3-phosphoglycérate kinase va permettre la phosphorylation de l'ADP en ATP et l'oxydation du 1,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate.

6/ La phosphoglycérate mutase permet la conversion du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate.

7/ L'énolase catalyse la déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate

8/ La pyruvate kinase permet au phosphoénolpyruvate de céder un groupement phosphate à l'ADP pour donner de l'ATP et former le pyruvate.

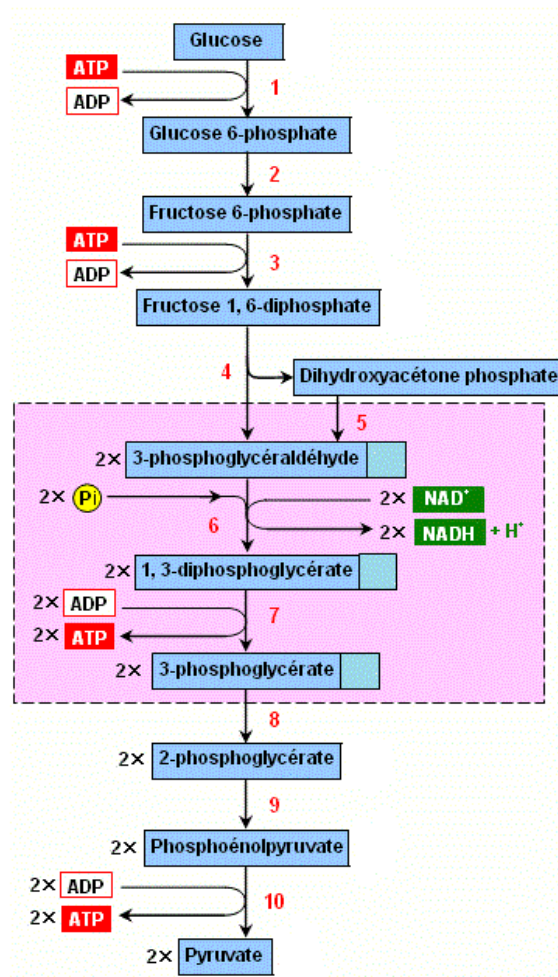


Figure 9 : La glycolyse [13].

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1 : Hexokinase | 6 : Glyceraldéhyde-phosphate déshydrogénase |
| 2 : Phosphoglucisomérase | 7 : Phosphoglycérate kinase |
| 3 : Phosphofructokinase | 8 : Phosphoglycérate mutase |
| 4 : Aldonase | 9 : Enolase |
| 5 : Triose-phosphate isomérase | 10 : Pyruvate kinase |

Lorsque le stock de glycogène hépatique est bas, intervient également la néoglucogénèse qui permet la fabrication de glucose à partir de substances non glucidiques comme :

- L'acide lactique issu des tissus hypoxiques (sans mitochondries),
- Le glycérol ou l'acide propionique issu des triglycérides du tissu adipeux,
- Les aminosides glucoformateurs provenant du catabolisme musculaire,
- Ou les oses, autres que le glucose alimentaire (comme par exemple le fructose issu du saccharose).

La néoglucogénèse correspond à la synthèse du glucose par les voies inverses de la glycolyse, à l'exception de trois étapes non réversibles [Figure 10] :

- La pyruvate kinase qui est remplacée par la pyruvate carboxylase mitochondriale et la phosphoénolcarbokinase cytoplasmique,
- La phosphofructokinase qui est remplacée par la fructose-1,6-biphosphatase,

- Et la glucokinase qui est remplacée par la glucose-6-phosphatase.

La néoglucogénèse est régulée par l'insuline et le glucagon. L'insuline stimule la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse, faisant chuter le taux de glucose circulant. À l'inverse, le glucagon stimule la néoglucogénèse et diminue la glycolyse.

Par ailleurs, l'adrénaline produite en situation de stress ainsi que les glucocorticoïdes stimulent également la néoglucogénèse [2][8][9][10].

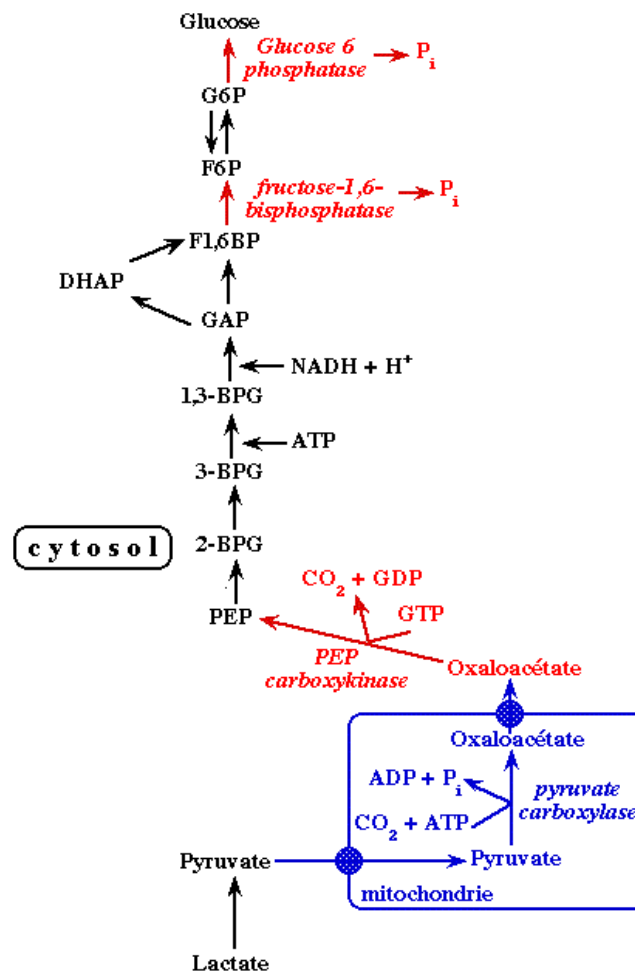


Figure 10 : La néoglucogénèse [14].

b) Métabolisme lipidique

Les graisses alimentaires sont absorbées sous forme d'acides gras et de glycérol qui atteignent la circulation sanguine puis le foie, où certains sont utilisés pour produire de l'énergie et de la chaleur, et d'autres sont recombinaés pour former des triglycérides, formes de stockage des graisses.

Le foie assure la transformation des acides gras en acétylCoenzyme A : c'est la β -oxydation [Figure 11] [2][7][9][14].

Les acides gras circulent dans le plasma liés à l'albumine. Leur liaison avec le coenzyme A, grâce à la thiokinase, permet leur activation dans le cytosol. Le coenzyme A va ensuite être

catalysé par la carnitine palmitoyl transférase 1 de la membrane mitochondriale externe et être remplacé par la carnitine pour le transport de ces acides gras dans la mitochondrie. Le dérivé obtenu, l'acylcarnitine, passe alors la membrane mitochondriale interne grâce au transporteur acylcarnitine. La carnitine palmitoyl transférase 2 régénère ensuite l'acyl-Coenzyme A [Figure 11].

La β -oxydation peut alors avoir lieu. C'est un processus intra-mitochondrial qui se déroule ainsi :

- 1/ Déshydrogénation de l'acyl-Coenzyme A grâce à une acyl-Coenzyme A-déshydrogénase. Cette réaction nécessite l'intervention d'un FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) et permet la création d'une double liaison α - β .
- 2/ Hydratation de la double liaison formée sous l'action d'une énoyl-CoA hydratase, entraînant la formation d'un dérivé β -hydroxylé.
- 3/ Déshydrogénation de ce dérivé grâce à la L- β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, en présence d'un NAD^+ , et aboutissant à la formation d'un dérivé β -cétonique.
- 4/ Détachement d'un fragment dicarboné, sous forme d'acétyl-Coenzyme A grâce à la β -céthiolase et à une molécule de coenzyme A : c'est la thiolase.

L'acyl-Coenzyme A restant, comportant deux atomes de carbone de moins que l'acyl-Coenzyme A de départ, subit la série des quatre réactions précédentes, pour donner un acétyl-Coenzyme A et un nouvel acyl-Coenzyme A ayant quatre atomes de carbone de moins que l'acyl-CoA de départ et ainsi de suite.

Les molécules d'acétyl-Coenzyme A formées, quant à elles, pourront ensuite être utilisées :

- Dans des processus anaboliques : biosynthèse des acides gras et des lipides isopréniques,
- Dans le processus de cétogénèse,
- Ou dans le cycle de Krebs.

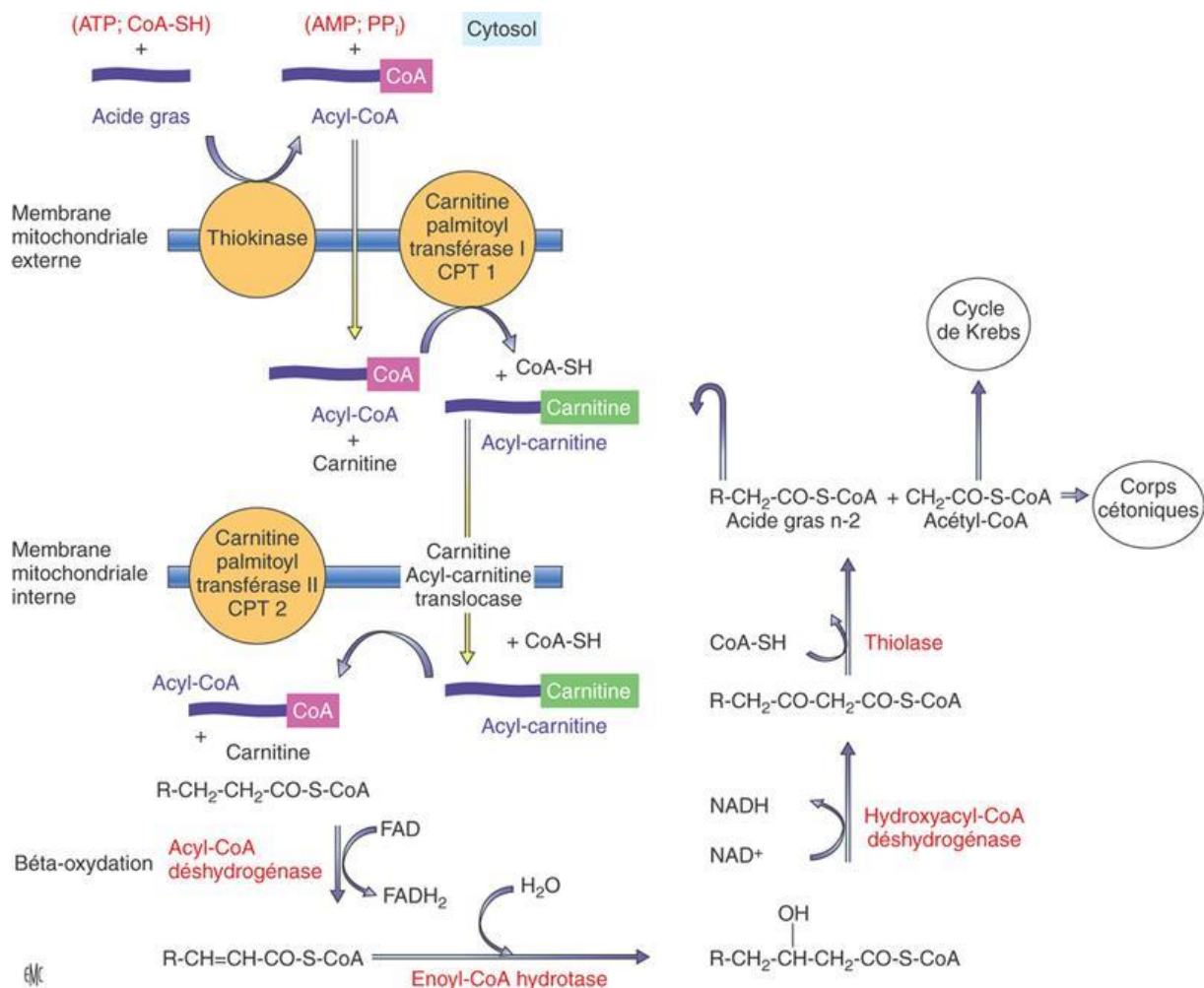


Figure 11 : Transport des acides gras dans la mitochondrie hépatique et β -oxydation [8].

L'acétyl-Coenzyme A provenant de la β -oxydation va :

- Soit sortir de la mitochondrie sous forme de citrate qui sera ensuite métabolisé au cours du cycle de Krebs,
- Soit servir à la synthèse des corps cétoniques (acide acétoacétique, acide β -hydroxybutyrique et acétone) : c'est la cétogénèse, processus exclusivement hépatique, ayant lieu dans la mitochondrie.

La cétogénèse se déroule ainsi :

- 1/ Deux molécules d'acétyl-Coenzyme A s'associent pour former l'acétoacétyl-Coenzyme A.
- 2/ Sous l'action de l'HMG (3-Hydroxy 3-MéthylGlutaryl)-CoA synthase, l'acétoacétyl-Coenzyme A réagit avec une autre molécule d'acétyl-Coenzyme A pour former de l'HMG-CoA, carrefour métabolique à l'origine également de la voie de la synthèse du cholestérol.
- 3/ L'HMG-CoA est alors clivé en acétyl-Coenzyme A et en acide acétoacétique.
- 4/ L'acide acétoacétique produit ne peut être catabolisé dans le foie car ce dernier ne dispose pas de la CoA transférase adaptée. Partiellement transformé en acide β -hydroxybutyrique et en acétone, il est exporté dans la circulation générale [Figure 12] [2][7][9][14].

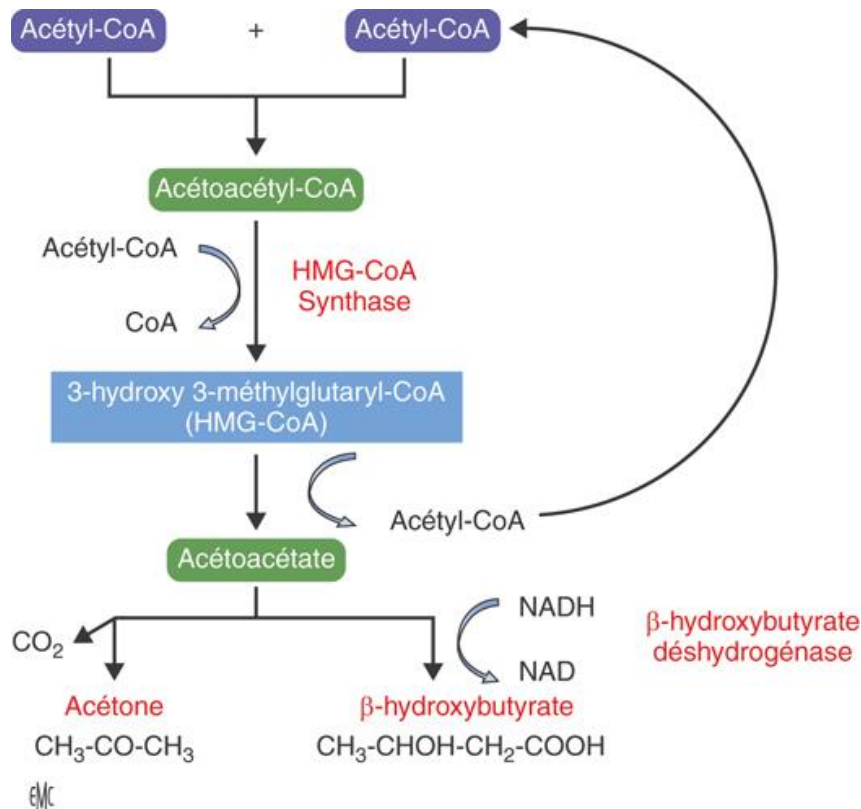


Figure 12 : Formation des corps cétoniques [8].

L'acide acétoacétique et l'acide β -hydroxybutirique sont des sources d'énergie utilisées par les muscles, les reins et le cerveau.

Le foie est également le siège de : [8]

- La lipolyse : elle est activée par le glucagon et correspond à la dégradation des triglycérides du tissu adipeux et des protéines du tissu musculaire. Elle se déroule dans les mitochondries et est activée par la lipase hormonosensible via la kinase A et l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique). Il s'ensuit l'augmentation des acides gras et des corps cétoniques circulants. De même l'adrénaline active la glycogénolyse hépatique et la lipolyse du tissu adipeux pendant les phases de stress.

- La lipogénèse : la majeure partie des acides gras est apportée par l'alimentation. Mais ceux-ci peuvent également être synthétisés à partir d'acétyl-Coenzyme A dans de nombreux tissus et notamment le foie. Lorsqu'il y a apport important de carbohydrates et excès énergétique, une néosynthèse d'acides gras a lieu, avec stockage des triglycérides formés dans le tissu adipeux.

La lipogénèse a lieu dans le cytosol. Cette biosynthèse comprend deux phases principales : la synthèse du malonyl-Coenzyme A par l'acétyl-Coenzyme A carboxylase, et l'allongement de la chaîne par addition successive d'éléments à deux atomes de carbone par l'acide gras synthétase.

Par ailleurs, le foie synthétise le cholestérol, qui participe à la construction des membranes des cellules, et qui est le précurseur des hormones stéroïdes des acides biliaires et de la vitamine D. Il est en partie apporté par l'alimentation, mais également synthétisé par le foie à raison de 1 g/jour environ.

La synthèse de cholestérol se déroule ainsi :

- 1/ Condensation de 2 molécules d'acétyl-Coenzyme A.
- 2/ Fixation de l'acétoacétyl-Coenzyme A ainsi formé sur une troisième molécule d'acétyl-Coenzyme A donnant l'HMG-CoA.
- 3/ Réduction de la fonction acide en alcool par l'HMG-CoA réductase, donnant l'acide mévalonique. Cette étape est une étape enzymatique clé car c'est l'étape limitante de la synthèse. Elle est activée par le jeûne et inhibée par l'augmentation de la concentration intracellulaire de cholestérol.
- 4/ Fixation d'un groupement pyrophosphate sur la fonction alcool primaire de l'acide mévalonique, avec intervention de la mévalonate kinase et d'une molécule d'ATP.
- 5/ La mévalonyl-pyrophosphate ainsi formé va réagir avec une molécule d'ATP, conduisant à l'apparition d'un dérivé isoprénique : l'isopentényl-pyrophosphate. Ce dernier peut être isomérisé en diméthyl-allyl-pyrophosphate.
- 6/ Condensation de l'isopentényl-pyrophosphate et du diméthyl-allyl-pyrophosphate, conduisant au géranyl-pyrophosphate.
- 7/ Fixation de 2 isopentényl-pyrophosphate conduisant au farnésyl-pyrophosphate.
- 8/ Dimérisation du farnésyl-pyrophosphate donnant un squalène qui servira à la synthèse des farnésyl peptides.
- 9/ Cyclisation du squalène par l'oxydosqualène lanostérol cyclase, nécessitant de l'oxygène moléculaire et un coenzyme de réduction : le NADPH, et conduisant au lanostérol.
- 10/ Enfin, le passage du lanostérol au cholestérol se fait par l'intermédiaire de plusieurs réactions (déshydrogénations, hydroxylations, diméthylations...). Les intermédiaires les plus importants sont le zymostérol, le démostérol et le 7-déhydrocholestérol. [Figure 13] [2][7][9][14].

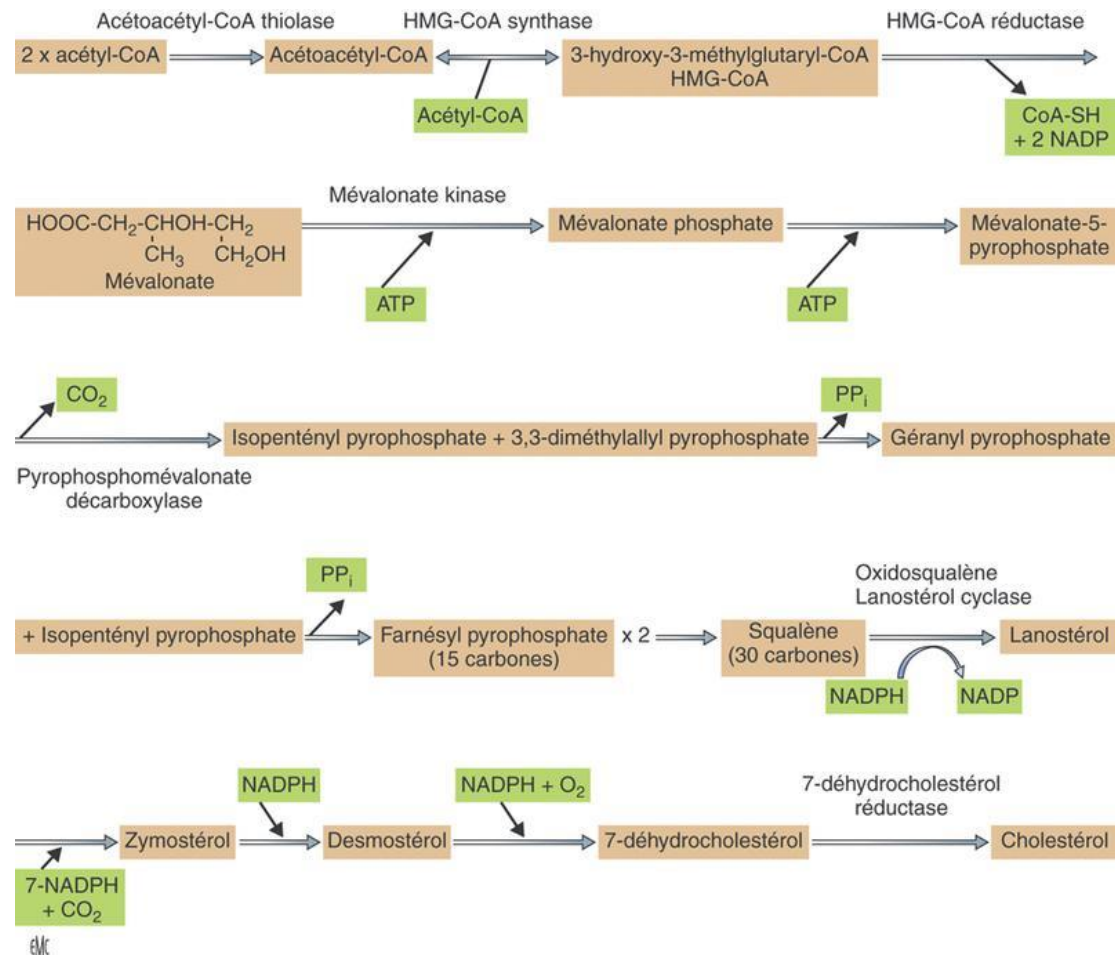


Figure 13 : Synthèse du cholestérol. [8].

Le cholestérol est ensuite transporté vers les autres organes sous forme de lipoprotéines. Son entrée dans les cellules se fait par fixation de la lipoprotéine sur un récepteur spécifique.

Enfin, le foie joue un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines. Parmi elles, le foie synthétise les VLDL qui transportent essentiellement des triglycérides, mais aussi du cholestérol, des esters de cholestérol, des phospholipides et des apoprotéines B, C et E, vers les organes périphériques. Ces VLDL vont, dans la circulation, subir l'action de la lipoprotéine lipase. Les restes de VLDL, les IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), vont, pour une part être recaptés par le foie au niveau des récepteurs aux LDL, et pour le reste être transformés en LDL (*Low Density Lipoprotein*) par perte de l'apoprotéine E et appauvrissement en triglycérides sous l'effet de la lipase hépatique. Les LDL sont les lipoprotéines qui délivrent le cholestérol aux tissus périphériques, et sont également, pour une grande part, captées par le foie grâce à un récepteur reconnaissant l'Apo B-100 [2][8][9].

c) Métabolisme protéique

Le foie synthétise la plupart des protéines plasmatiques (environ 25 g/jour) : [2][8][10]

- L'albumine est la protéine la plus importante dans le plasma. Environ 15 g d'albumine sont synthétisés par jour, lorsque les apports alimentaires sont suffisants. Elle joue un rôle important dans la pression oncotique du plasma et permet le transport de nombreuses substances telles que :

- Les médicaments : La fixation des substances sur l'albumine est réversible et seule la fraction non liée des médicaments est pharmacologiquement active,
 - Les acides gras : L'albumine, en fixant les acides gras très hydrophobes, facilite leur transport vers les tissus périphériques à des fins énergétiques,
 - La thyroxine,
 - Le cortisol,
 - La bilirubine : L'albumine fixe la bilirubine non conjuguée pour la rendre soluble et transportable et empêcher temporairement sa toxicité,
 - Etc.
- La protéine de fixation du rétinol (RBP (*Retinol Binding Protein*)) qui permet le transport du rétinol,
- La transcortine qui transporte les glucocorticoïdes,
 - L'haptoglobine qui fixe l'hémoglobine,
 - Le fibrinogène qui permet la formation du caillot,
 - La CRP (*C-Reactive Protein*) qui intervient dans la phase aigüe de l'inflammation,
 - La transferrine qui permet le transport du fer,
 - L' α -foetoprotéine qui augmente dans les cancers du foie chez l'adulte,
 - Les immunoglobulines,
 - Etc.

L'alimentation apporte les acides aminés dits « essentiels » (qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme. Les autres acides aminés sont dits « non essentiels » car sont synthétisés par de nombreux tissus.)

Tous ces acides aminés se retrouvent dans la circulation générale. Certains vont être captés par les tissus qui en ont besoin (muscles, peau, muqueuses...) et les acides aminés non requis par les tissus sont transportés au niveau du foie pour subir :

- Une désamination : la partie azotée (groupement aminé NH_2) des acides aminés est convertie en ammoniac (NH_3), puis est combinée avec du dioxyde de carbone pour former l'urée,
- Ou une transamination qui correspond au transfert de fonction amine primaire d'un aminoacide donneur à un α -cétoacide receveur, faisant intervenir des transaminases [2][8][10].

Enfin, le foie joue un rôle :

- Dans le stockage des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

- Dans la capture de la vitamine A (ou rétinol), d'origine animale (esters de rétinol) ou végétale (caroténoïdes), puis son couplage à la RBP, sécrétée dans les espaces extrahépatiques. La vitamine A est ensuite captée et stockée dans les cellules d'Ito.
 - Dans la synthèse des facteurs VII, IX et X ainsi que des protéines C et S. En effet, il utilise la vitamine K pour la synthèse de ces composés.
 - Dans l'hydroxylation de la vitamine D, en position 25, avant que celle-ci ne soit hydroxylée par le rein en position 1 pour être activée.
 - Dans le stockage du fer d'origine alimentaire et endogène (provenant du catabolisme de l'hème) (500 mg environ).
- Le foie utilise également le fer pour la synthèse de l'hème.
- Dans la capture du cuivre dans le sang de la veine porte, son incorporation dans la céruléoplasmine et son excrétion dans la bile [2][8][10].

I.1.3.2- Détoxification de l'organisme

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme. Le foie a pour rôle de les dégrader en produits non toxiques. Les produits liposolubles qui résultent de ces transformations sont ensuite transportés dans la bile, puis dans l'intestin et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles, quant à eux, sont reversés dans le sang qui les transporte jusqu'aux reins. Ils sont alors éliminés par les urines.

a) Elimination de l'ammoniaque

L'ammoniaque, produit du métabolisme de l'azote, provenant des désaminations ou produit par les bactéries *Escherichia coli* du tube digestif, possède une forte toxicité neurologique. Il est transporté au foie par la veine porte où il est transformé en urée puis éliminée dans les urines : c'est le cycle de l'urée [Figure 14] [8][10][16][19].

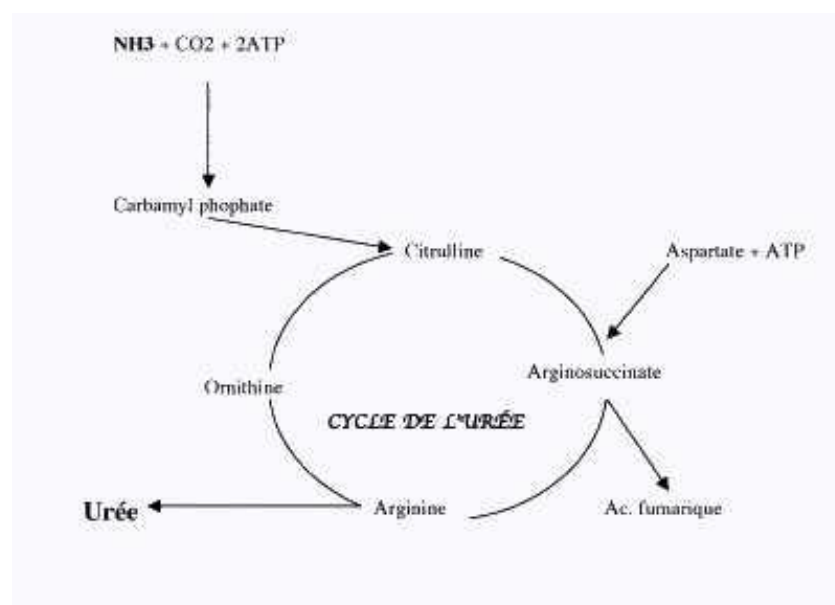


Figure 14 : Le cycle de l'urée [17].

Dans la mitochondrie, une enzyme, la carbamyl Phosphate Synthétase I, produit le carbamyl-phosphate à partir de l'ion ammonium (NH_4^+), de l'ATP et du dioxyde de carbone (CO_2). Cette réaction se fait en deux étapes consommant chacune une molécule d'ATP. Le carbamyl apporte l'atome de carbone et un atome d'azote à la future molécule d'urée.

Le carbamyl-phosphate résultant se condense ensuite avec l'ornithine pour donner la citrulline. Cette réaction est catalysée par l'ornithine transcarbamylase. La citrulline passe ensuite dans le cytoplasme où elle se condense, en présence d'ATP, avec une molécule d'acide aspartique qui apporte le deuxième atome d'azote de l'urée.

L'acide argino-succinique qui en résulte est ensuite converti en arginine et en aspartate par l'arginosuccinate lyase.

L'arginase catalyse l'hydrolyse de l'arginine en ornithine et urée en consommant une molécule d'eau. L'ornithine est ainsi régénérée et peut regagner la mitochondrie pour fixer une nouvelle molécule de carbamyl-phosphate

L'urée sera excrétée par voie rénale.

b) Elimination de l'alcool (éthanol)

L'alcool (éthanol) ingéré parvient jusqu'au foie où il est absorbé par les cellules hépatiques. Il est ensuite transformé en acétaldéhyde, grâce à une alcool déshydrogénase, puis en acétate par oxydation par une aldéhyde déshydrogénase. L'acétate est ensuite incorporé dans le cycle de Krebs. Ces substances passent dans le sang et sont éliminées par voie rénale.

Le NAD^+ est le coenzyme de ces déshydrogénations et permet la formation d'une grande quantité de NADH qui va inhiber la dégradation des triglycérides et favoriser leur biosynthèse [Figure 15] [8][18][19].

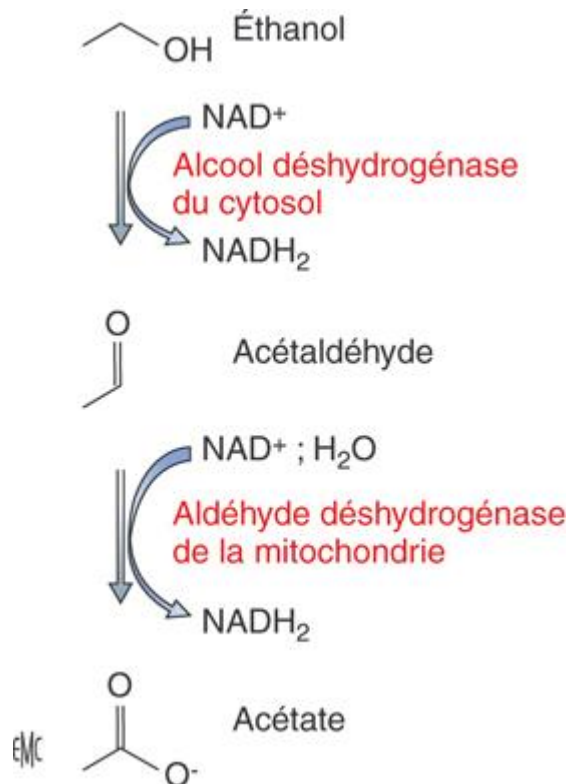


Figure 15 : Oxydation de l'éthanol par le foie [8].

Cependant, l'éthanol et l'acétaldéhyde sont toxiques pour les cellules hépatiques. En effet, elles possèdent des propriétés chimiques qui perturbent leur fonctionnement et entraînent une stéatose hépatique.

L'alcool peut également être métabolisé par les cytochromes P450 en présence d'oxygène et de NADPH_2 . Cette réaction correspond à une faible partie du métabolisme de l'alcool mais est plus importante chez une personne alcoolodépendante car la voie des cytochromes P450 est induite par l'absorption chronique d'alcool.

Le métabolisme de l'alcool interfère avec le métabolisme normal de l'hépatocyte. En effet, le catabolisme de l'alcool n'est pas un mécanisme soumis à un contrôle, et prend alors le dessus sur l'oxydation des nutriments de l'alimentation. La dégradation de l'alcool conduit à la production de grandes quantités :

- D'acétyl-Coenzyme A dont l'accumulation va inhiber la pyruvate déshydrogénase,
- De NADH : La consommation du NAD^+ va fortement freiner la β -oxydation des acides gras et le cycle de Krebs. Malgré cette réduction d'activité du cycle de Krebs, les chaînes respiratoires mitochondriales sont saturées, à cause de la grande quantité de NADH (produit par l'oxydation de l'éthanol) à réoxyder. De plus, du fait des quantités importantes de NADH, l'oxaloacétate et le pyruvate cellulaire (précurseurs de la néoglucogenèse) vont être réduits respectivement en acide malique et en acide lactique.
- Et d'ATP, dont l'accumulation inhibe la glycolyse, et notamment au stade de la phosphofructokinase I.

Par conséquent, l'absorption d'alcool, plus particulièrement à jeun et lorsque le glycogène hépatique a été consommé, aura tendance à bloquer la néoglucogenèse et à générer des hypoglycémies. L'hypertriglycéridémie chronique va, quant à elle, progressivement provoquer la stéatose hépatique.

c) Elimination des xénobiotiques

Grâce à son système enzymatique très riche, le foie assure également le métabolisme des xénobiotiques parmi lesquels on retrouve les médicaments.

Les médicaments, ou xénobiotiques, liposolubles doivent subir des transformations permettant de les rendre plus hydrosolubles, ce qui facilitera leur élimination. Ces réactions de biotransformations sont très importantes dans le foie [8][19]. On y distingue :

- Les réactions d'oxydations et d'hydroxylations (phase I) :

Elles ont lieu dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte et sont réalisées grâce aux cytochromes P450. Le cytochrome est d'abord activé par deux électrons apportés par le NADPH. On obtient ainsi la NADPH cytochrome P450 réductase. Puis l'oxygène va se fixer sur le cofacteur hémunique de l'enzyme. La forme oxygénée du cytochrome est très réactive et peut former des époxydes à partir de certains constituants. Ces époxydes peuvent également causer des mutations ponctuelles sur l'acide désoxyribonucléique.

- Les réactions de conjugaison (phase II) :

Elles permettent la conjugaison de métabolites oxydés avec des substrats endogènes hydrosolubles (notamment, l'acide glucuronique, le glutathion, les acides aminés ou les sulfates). Ceci aboutit à la formation de métabolites pharmacologiquement inactifs et hydrosolubles donc facilement éliminés par voie biliaire ou urinaire.

Certains médicaments peuvent avoir, sur le foie, un effet toxique dû à la production d'un métabolite toxique par le tissu hépatique. La toxicité est fonction de la dose ingérée du médicament. Par exemple, le paracétamol, utilisé comme antalgique, va, aux doses usuelles, être conjugué à l'acide glucuronique ou au sulfate et être excrété dans l'urine. A des doses trop élevées, le foie ne peut plus conjuguer le paracétamol, et celui-ci est alors oxydé par le cytochrome P450 hépatique en NAPQI (N-Acétyl-P-benzoQuinone Imine) qui entraîne des peroxydations de la membrane des hépatocytes et des dommages cellulaires dus à la production de radicaux libres.

Les dosages des médicaments prennent en compte cette intervention du foie appelée « effet de premier passage ».

I.1.3.3- Formation de la bile

a) Composition de la bile

La bile est un liquide jaune clair, limpide légèrement visqueux, à pH neutre ou légèrement alcalin. Sa sécrétion moyenne est de 0,5 à 0,7 L/jour.

On distingue la bile hépatique de la bile vésiculaire [19].

Le tableau 1 décrit la composition de la bile sécrétée initialement par le foie et de la bile après sa concentration dans la vésicule biliaire.

	Bile hépatique	Bile vésiculaire
Eau	97,5 g/dL	92 g/dL
Acides biliaires	1,1 g/dL	6 g/dL
Bilirubine	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Cholestérol	0,1 g/dL	0,3 à 0,9 g/dL
Acides gras	0,12 g/dL	0,3 à 1,2 g/dL
Lécithine	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Na ⁺	145 mEq/L	130 mEq/L
K ⁺	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca ⁺	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl ⁻	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO ₃ ⁻	28 mEq/L	10 mEq/L

Tableau 1 : Composition de la bile [20].

g/dL : grammes par décilitre, mEq/L : milliéquivalents par litre

D'après ce tableau, on constate que la sécrétion biliaire la plus importante est celle des acides biliaires.

Les acides biliaires sont des stéroïdes endogènes synthétisés dans les hépatocytes à partir du cholestérol.

Le catabolisme du cholestérol en acides biliaires comprend deux voies de biosynthèse : [21]

- Voie classique ou neutre : Le cholestérol est transformé en 7 α -hydroxycholestérol par la cholestérol 7 α -hydroxylase (ou CYP7A), localisée dans le réticulum endoplasmique et active sous forme phosphorylée. Le 7 α -hydroxycholestérol est ensuite transformé en 3oxo, 7 α -hydroxy-4-cholestène par l'intermédiaire de la 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase (SO). Le produit obtenu est le substrat de deux enzymes : la stérol 12 α -hydroxylase (ou CYP8B), dont la réaction permet d'obtenir, après cascade enzymatique (dont notamment la stérol 27-hydroxylase (CYP27)), l'acide cholique, ou la Δ 4-3oxostéroïde-5 β -réductase (OR), aboutissant à l'acide chénodésoxycholique [Figure 16].

La CYP8B, située dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, détermine la proportion d'acide cholique synthétisé par le foie. L'acide cholique est un acide biliaire trihydroxylé dont l'hydrophilie permet de diminuer la charge hydrophobe du pool d'acides biliaires.

- Voie alterne ou acide : Le cholestérol est hydroxylé en 27-hydroxycholestérol par la CYP27. L'oxystérol 7 α -hydroxylase (ou CYP7B) transforme ensuite le 27-hydroxycholestérol en molécules intermédiaires qui deviennent les substrats de la CYP8B et de la SO, aboutissant à la formation d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique. Comme dans la voie classique, la CYP8B détermine la proportion d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique produits [Figure 16].

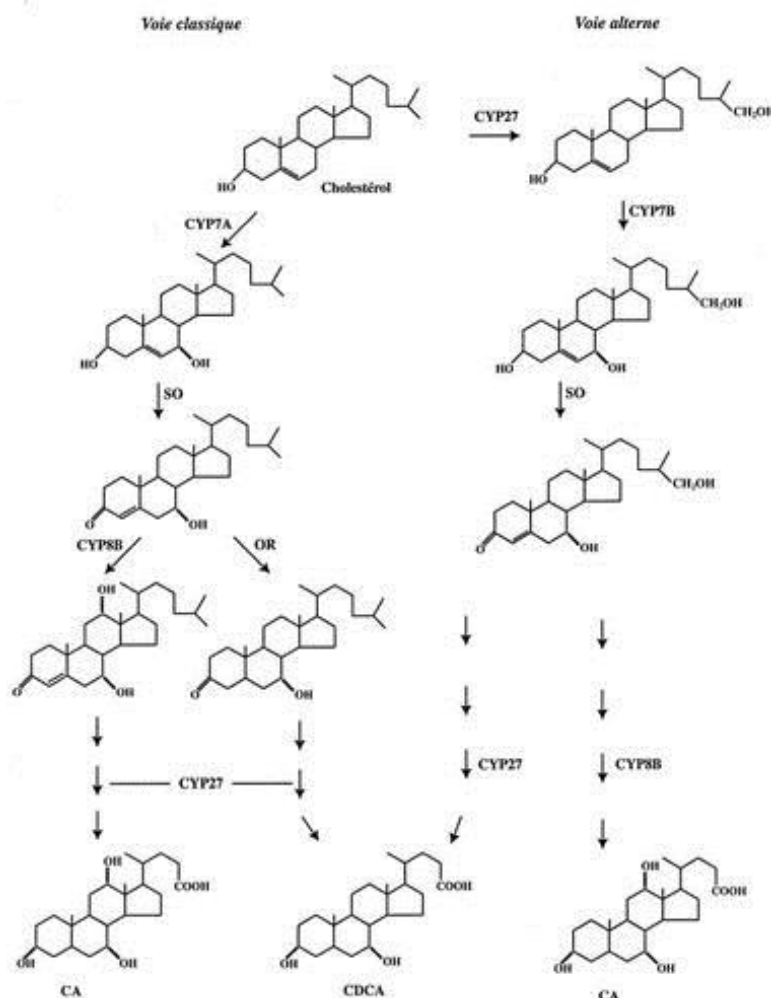


Figure 16 : Formation des acides biliaires à partir du cholestérol [21].

Par la suite, les acides biliaires primaires, acide cholique et acide chénodésoxycholique, sont transformés sous l'action d'une 7 α -déhydroxylase bactérienne intestinale en acides biliaires secondaires : l'acide cholique est transformé en acide désoxycholique et l'acide chénodésoxycholique en acide lithocholique.

Les acides biliaires ainsi synthétisés se conjuguent à des acides aminés ou à leurs dérivés (glycine ou taurine) par l'action de l'acide N-acétyltransférase, avant leur sécrétion dans le canalicule biliaire.

La synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol est un processus continu, hautement régulé, mais qui participe peu à la composition globale du pool des acides biliaires. En effet, au moment des repas, environ 5 mmol/heure d'acides biliaires sont sécrétés dans le

duodénum, et la néosynthèse à partir du cholestérol représente environ 0,02 mmoles/heure. Cette différence met en évidence l'existence d'une recirculation des acides biliaires (deux à quinze fois par 24 heures) : c'est le cycle entérohépatique.

Ce cycle entérohépatique permet de concentrer les acides biliaires là où ils sont nécessaires, c'est-à-dire dans les voies biliaires pour maintenir le cholestérol en solution, et dans l'intestin pour aider à la digestion des lipides.

Il implique donc :

1/ La réabsorption intestinale :

La réabsorption des acides biliaires dans la lumière intestinale se fait par transport actif car plus de 90% des acides biliaires de l'organisme sont conjugués à des acides aminés ou à leurs dérivés (glycine ou taurine), ce qui limite leur diffusion passive au travers des membranes biologiques. Les acides biliaires sont principalement absorbés dans le tiers distal de l'iléon. Ils sont captés par la protéine IBAT (*Ileal Na⁺/bile Acid Cotransporter*) ou ASBT (*Apical Sodium Bile Acid Cotransporter*), protéine apicale qui cotransporte les acides biliaires avec le sodium.

Les acides biliaires conjugués sont ensuite pris en charge par une protéine, IBABP (*Ileal Bile Acid Binding Protein*) ou ILBP (*Ileal Lipid Binding Protein*), qui s'associe à ASBT. Cette liaison permet la protection de l'entérocyte vis-à-vis de la toxicité des acides biliaires et le transport transcellulaire des acides biliaires, avant leur sécrétion dans la circulation portale.

2/ Le transport dans le sang portal :

Les acides biliaires circulent pour la plupart, dans le système porte, liés à l'albumine plasmatique.

3/ La capture par le foie :

Elle est réalisée par deux systèmes de transport :

- Le transporteur NTCP ou SLC10A1 (*Na⁺/Taurocholate Cotransporting Polypeptide*), dépendant du sodium. C'est un transporteur quasi exclusif des acides biliaires, qu'ils soient sous forme conjuguée ou non conjuguée.

- Le système de transport OATP (*Organic Anion Transporting Polypeptide*), indépendant du sodium. OATP-C ou LST-1 (*Liver-Specific organic anion Transporter*) est le principal transporteur de la famille OATP intervenant dans la capture des acides biliaires au pôle sinusoïdale.

4/ Le transport intrahépatocytaire :

Le passage intra-hépatocytaire des acides biliaires est assuré par des protéines de liaison : les GST (Glutathion S-Transférases), les déshydrogénases et les protéines intracellulaires de liaison aux lipides (L-FABP (*Liver Fatty Acid Binding Protein*)).

5/ La sécrétion biliaire :

Les acides biliaires sont sécrétés au pôle canaliculaire des hépatocytes par une protéine : la ABCB11 (*ATP Binding Cassette*) ou la BSEP (*Bile Salt Export Pump*).

6/ L'excrétion dans la lumière intestinale des acides biliaires.

La petite quantité d'acides biliaires se retrouvant dans les fèces est continuellement remplacée par les néosynthèses hépatiques.

Le métabolisme des acides biliaires est donc régulé par un équilibre dynamique entre élimination fécale et réabsorption iléale.

La bilirubine est également excrétée à forte concentration. Elle correspond au métabolite final du catabolisme oxydatif de l'hème des globules rouges détruits après hémolyse. Elle est produite dans les macrophages du tissu intra- et extra-hépatique.

La synthèse de bilirubine se fait en deux étapes : [22]

1/ Dégradation oxydative de l'hème, obtenue après dégradation de l'hémoglobine de globules rouges hémolysés, avec :

- Oxydation du pont C20 de l'hème par l'hème-oxygénase, mono-oxygénase située dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Les cofacteurs de cette enzyme sont le NADPH et l'oxygène. Cette réaction aboutit à la production d'un α -hydroxy-hémine.
- Puis ouverture du cycle hémique. Cette étape libère un ferri tétrapyrrole ouvert et une molécule de CO formée avec le C20.
- Et enfin, libération de biliverdine

2/ Réduction de la biliverdine en bilirubine. Les groupements polaires sont libres et la solubilité de cette molécule est telle qu'elle peut être excrétée directement par les voies hépatiques.

La bilirubine est ensuite transportée dans le sang par l'albumine. Le complexe forme la bilirubine non conjuguée liposoluble. Cette dernière est captée au niveau du pôle sinusoidal de l'hépatocyte. Elle va ensuite être transformée en bilirubine conjuguée par glucuro-conjugaison, dans le réticulum endoplasmique lisse. Sous forme conjuguée, la bilirubine passe ensuite dans l'intestin où une fraction est transformée soit en stercobilinogène par les bactéries de l'intestin, soit en urobilinogène, qui sont les deux grands types de pigments biliaires. L'autre fraction est déconjuguée puis réabsorbée dans le cycle entéro-hépatique. Le stercobilinogène est transformé en stercobiline et est éliminée dans les selles. C'est elle qui donne la coloration brune des selles. L'urobilinogène est oxydé en urobiline et est éliminée dans les urines. Elle donne la coloration jaune clair aux urines [Figure 17].

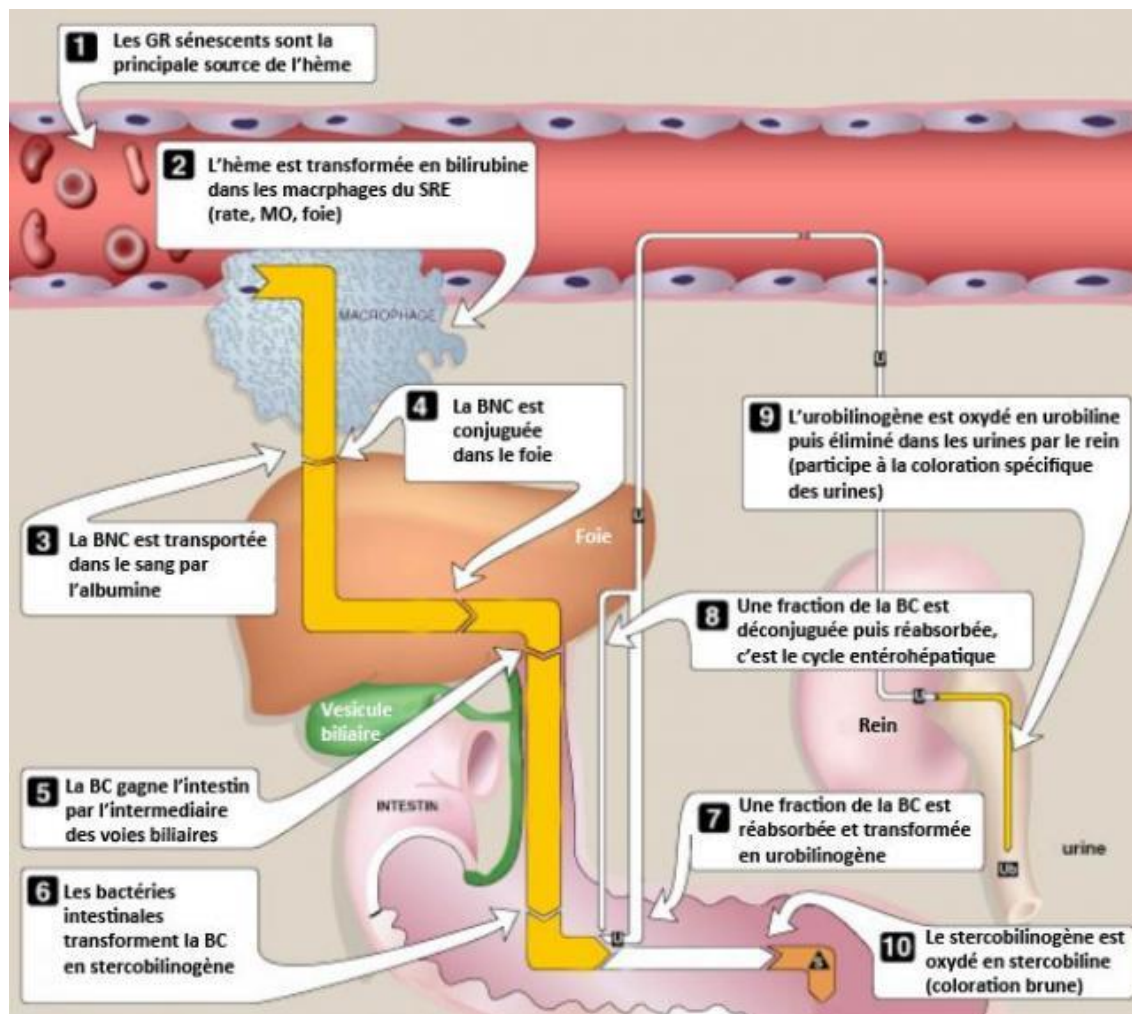


Figure 17 : Formation et transformation de la bilirubine. [24].

L'accumulation de la bilirubine peut être à l'origine d'ictère à bilirubine conjuguée, non conjuguée ou mixte.

L'épithélium des canaux biliaires, ainsi que de la vésicule biliaire, est un endroit où se produisent des passages d'eau et d'électrolytes, dans les deux sens. La composition de la bile varie donc.

On retrouve, au pôle apical des cellules épithéliales biliaires, un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE2 ou SLC4A2) qui permet l'influx d'ions chlorure (Cl^-) et l'efflux d'ions bicarbonate (HCO_3^-).

Entre les repas, la bile est riche en eau et en électrolytes. En effet, l'échangeur AE2, couplé à l'échangeur Na^+/H^+ (NHE3 ou SLC9A3), permet la sortie d'ions hydrogène (H^+) qui est réalisée grâce au maintien d'un gradient électrochimique d'ions sodium (Na^+) par une pompe $\text{ATPase-Na}^+/\text{K}^+$ basolatérale. L'entrée couplée d'ions Na^+ et d'ions Cl^- entraîne une absorption d'eau (via des aquaporines), selon le gradient osmotique local généré par le transport de chlorure de sodium (NaCl).

Au cours des repas, on retrouve une inversion du flux hydrique, et donc une sécrétion hydroélectrolytique, sous l'action d'hormones (sécrétines) ou de neuropeptides gastro-

intestinaux (VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*)) qui stimulent la sécrétion d'eau par les cellules, et la production d'AMPc. Cette production d'AMPc entraîne une activation des canaux chlore-dépendants de l'AMPc (CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)).

L'augmentation d'AMPc dans les cellules épithéliales biliaires a pour conséquences :

- L'inhibition de l'échangeur Na^+/H^+ , bloquant ainsi l'entrée de NaCl dans la cellule,
- Et l'activation de la sortie d'ions chlorure par CFTR, et l'activation de l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, ce qui génère un gradient osmotique local entraînant la dilution de la bile [23].

b) Sécrétion de la bile

La libération de la bile par le foie s'effectue en deux étapes : [20]

1/ Sécrétion primaire par les hépatocytes : Cette sécrétion contient de grandes quantités d'acides biliaires et de cholestérol ainsi que d'autres composés organiques et est déversée dans les canalicules hépatiques, entre les cellules et les travées hépatiques.

2/ La bile passe dans les canalicules, puis dans les canaux biliaires terminaux pour enfin se jeter dans des canaux de plus en plus larges qui aboutissent au canal hépatique et au canal biliaire principal. A ce niveau, soit elle se vide dans le duodénum, soit elle passe dans la vésicule biliaire via le canal cystique.

En dehors des repas, la bile est stockée dans la vésicule biliaire.

Au cours des repas, la sécrétion de la cholecystokinine, hormone de l'intestin grêle, déclenche la contraction de la vésicule biliaire conduisant à l'expulsion de la bile dans l'intestin grêle, où elle peut exercer son action.

c) Rôles physiologiques de la bile

La bile a deux rôles : [20][21]

- Rôle d'excrétion : La bile permet d'excréter les substances endogènes ou exogènes, potentiellement toxiques pour l'organisme, rendues hydrosolubles par les hépatocytes.

- Rôle dans la digestion et l'absorption des graisses : En effet, les acides biliaires sont capables de disperser les lipides dans l'eau pour former des amas moléculaires dans lesquels viennent se loger des acides gras, le cholestérol, des monoglycérides, etc. : ce sont des micelles. Ces dernières, hautement hydrosolubles, sont nécessaires afin que les lipides puissent franchir la phase aqueuse de la bordure en brosse des entérocytes pour être absorbés. Une absence de bile entraîne une insolubilisation des lipides qui perturbe l'action des micelles, entraînant, par conséquent, un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en cholestérol alimentaire. Ceci se traduit par une stéatorrhée au cours de la cholestase. Le déficit en vitamine K est responsable d'anémies et de troubles hémorragiques.

I.1.3.4- Capacité de régénération du foie

Le foie est un organe capable d'entamer un processus de régénération face à une perte tissulaire.

De par sa fonction de détoxification, le foie est fortement soumis à des agressions pouvant mener à une destruction importante du tissu. Sa capacité de régénération permet de rapidement faire face à une perte fonctionnelle qui pourrait entraîner la mort.

La capacité régénérative du foie conditionne donc la guérison d'un patient atteint d'une pathologie hépatique s'accompagnant de lésions tissulaires.

Le phénomène de régénération hépatique est caractérisé par :

- Son efficacité : En effet, il s'exerce tout au long de la vie.

Une hépatectomie de deux tiers d'un foie est compensée en trois semaines environ chez l'homme.

- Son contrôle : Il permet de restituer à l'organe son volume initial.

En cas d'hypertrophie, un processus d'apoptose est mis en place pour ramener le volume du foie à sa normalité

- Sa singularité sur le plan cellulaire : En effet, la majorité des hépatocytes est capable de répondre au signal régénératif et entrer dans le cycle cellulaire.

Par comparaison aux mécanismes de réparation d'autres organes ou tissus (peau, intestin, sang, etc.) qui font intervenir des cellules souches tissulaires alors que les cellules différenciées sont programmées pour mourir, cette capacité des hépatocytes reste une exception.

Ainsi, il existe un contrôle de l'équilibre entre prolifération, différenciation et mort cellulaire, qui permet aux hépatocytes différenciés quiescents d'échapper à la mort et de participer au processus de régénération du foie lorsque cela est nécessaire [25].

I.2) La transplantation hépatique

I.2.1/ Epidémiologie

A ce jour, les greffes hépatiques sont, après les greffes de rein, les transplantations les plus fréquemment réalisées [26].

En France, en 2012, 1161 patients ont pu recevoir une greffe de foie contre 1 092 en 2010 et 1164 en 2011. 9 de ces greffes ont été réalisées à partir d'un donneur vivant et 107 à partir d'un foie partagé prélevé sur donneur décédé.

Dans le cas des greffes réalisées à partir de donneur vivant, les donneurs sont dans quatre cas un ascendant direct (père, mère), dans trois cas un descendant direct (fils, fille) et dans deux cas un parent n'ayant pas un lien direct de parenté.

Par ailleurs, en France, 1104 patients restent en attente d'une greffe de foie au 1^{er} janvier 2013, contre 941 patients au 1^{er} janvier 2012 [26].

Globalement, la survie du receveur après une greffe hépatique réalisée entre 1993 et 2011 est de 93% à un mois, 84,1% à un an, de 72,5% à cinq ans et 62,3% à dix ans [26].

Cependant, malgré les progrès des techniques de transplantation (foie partagé, transplantation à donneur vivant, etc.), le nombre de greffons disponibles reste insuffisant pour couvrir les besoins des patients en attente de transplantation.

1.2.2/ Définition

La transplantation hépatique, ou greffe du foie, est une intervention chirurgicale consistant à remplacer un foie malade par un foie sain, prélevé sur un donneur décédé ou vivant. En effet, le foie étant l'unique organe possédant la capacité de se régénérer, la transplantation hépatique peut être réalisée à partir d'une partie de foie prélevé sur un donneur vivant [4].

1.2.3/ Indications et contre-indications à la transplantation hépatique chez l'adulte

1.2.3.1- Indications

La liste globale des indications est la suivante : [4][27]

a) La cirrhose

La cirrhose du foie est définie histologiquement comme étant un syndrome diffus, avec présence d'une fibrose arciforme isolant des nodules de régénération, et détruisant ainsi l'architecture normale du foie. Elle représente l'évolution ultime de la plupart des maladies chroniques du foie [29].

On distingue :

- La cirrhose compensée : celle-ci s'installe de manière insidieuse. Elle reste longtemps latente et est découverte par hasard car aucune des complications classiques n'est présente
- De la cirrhose décompensée : L'apparition d'une des complications classiques (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale, hémorragies digestives, ascite, ictère, coma hépatique, etc.) signe la décompensation de la cirrhose [29].

La sévérité de la cirrhose est généralement évaluée par le score de Child-Pugh [Tableau 2] qui permet d'évaluer le pronostic et orienter les indications thérapeutiques. Pour chaque malade, on calcule un score en additionnant les points :

- Le stade A correspond aux patients ayant un score de 5 ou 6,
- Le stade B correspond aux patients ayant un score de 7, 8 ou 9,
- Le stade C correspond aux patients ayant un score supérieur ou égal à 10.

Le score de Madrey correspond, quant à lui, à : $4,6 \times (\text{temps de prothrombine malade-témoin (secondes)} + \text{bilirubine totale } (\mu\text{mol/L}))/17$. Si ce score est supérieur à 32, on est en présence d'une hépatite alcoolique grave [28].

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Importante
Bilirubine	< 35 µmol/L	35-50 µmol/L	> 50 µmol/L
Albumine	> 35 g/L	28-35 g/L	< 28 g/L
Prothrombine	> 55%	45-55%	< 45%

Tableau 2 : Score de Child-Pugh. [28].
µmol/L : micromoles par litre, g/L : grammes par litre

Le stade A correspond à une cirrhose compensée, et les stades B et C correspondent à une cirrhose décompensée.

Quelle que soit la cause de la cirrhose, des complications sévères en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypertension portale et la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, apparaissent. D'après la bibliographie, « il n'y a pas eu d'étude prospective comparant la transplantation aux traitements conventionnels, mais plusieurs travaux ont comparé la survie après greffe à celle de témoins historiques ou à des simulations faites à l'aide de modèles mathématiques fondés sur la connaissance de l'histoire naturelle des maladies. Il apparaît dans la plupart de ces travaux que la transplantation hépatique améliore la survie des malades parvenus à un stade symptomatique, mais que le maximum de gain de survie est obtenu pour les malades transplantés aux stades les plus avancés » [30].

Il existe différentes causes à l'origine d'une cirrhose :

➤ *Alcoolique*

Cette indication représente 28,2% des cas de transplantation en France, en 2012 [26].

Avant la greffe, il est important de s'assurer de l'arrêt prolongé, durable et sans rechute, de la consommation d'alcool (arrêt de six mois minimum) chez le patient.

L'indication est retenue lorsque la cirrhose se complique d'une insuffisance hépatique malgré un sevrage prolongé, d'épisodes répétés d'infection du liquide d'ascite, et que le contexte psychologique social et familial n'est pas défavorable [4].

La survie après transplantation est de l'ordre de 80% à cinq ans et de 70% à dix ans [4].

➤ *Due au VHC (virus de l'hépatite C) [31]*

Elle représente 9,5% des indications en France, en 2012 [26].

Le virus de l'hépatite C est responsable d'hépatites aiguës et peut induire dans 65 à 80% des cas une infection virale persistante susceptible d'induire une hépatite chronique pouvant aboutir à une cirrhose et éventuellement à un carcinome hépatocellulaire.

L'indication est posée sur la base de l'insuffisance hépatique avec des complications infectieuses et/ou hémorragiques et/ou métaboliques [4].

La survie après transplantation est de 70% à dix ans. Cependant, la récurrence de l'hépatite aiguë est courante et survient généralement dans les semaines qui suivent la greffe. Elle évolue vers la chronicité près d'une fois sur deux, puis progressivement vers la cirrhose, dans 20% des cas [4].

➤ *Due au VHB (virus de l'hépatite B)*

Cette indication représente 1,7% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

L'indication est posée sur la base de l'insuffisance hépatique avec des complications infectieuses et/ou hémorragiques et/ou métaboliques. Elle est également fonction du statut viral.

La greffe ne peut être réalisée qu'en l'absence de répllication virale, c'est-à-dire en l'absence de l'antigène sérique de répllication virale Hbc et d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) du virus dans le sang [4].

Après la greffe, le taux de persistance de l'infection par le VHB est de 80% en l'absence de prophylaxie, et le greffon est alors soumis à un risque d'évolution vers une hépatite chronique et une cirrhose. Pour éviter cela, un traitement préventif de la récurrence de la maladie est systématiquement mis en place après la greffe (par immunoglobulines anti-HBs chez les patients n'ayant plus de multiplication du VHB avant la transplantation et par analogues nucléosidiques (lamivudine) et immunoglobulines, en pré et post-transplantation, chez les patients ayant une multiplication du VHB) [4].

La survie des patients transplantés pour cirrhose due au VHB est de 72% à dix ans. Par ailleurs, sous administration prolongée d'immunoglobulines anti-HBs, le risque de persistance du VHB est de 15%. La survie à dix ans après transplantation est alors de 85% [4][26].

➤ *Auto-immune*

Cette indication représente 1,3% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

La transplantation est indiquée en cas d'échec du traitement médical symptomatique, ou d'emblée dans des formes graves où la maladie est révélée par une insuffisance hépatique.

Le pronostic est largement conditionné par l'état physiologique du patient au moment de la greffe. Le risque, très faible, de récurrence ayant été décrit, même au-delà de dix ans, conduit à une exigence accrue dans le suivi de l'immunosuppression, notamment de la corticothérapie, à long terme [4].

b) Le carcinome hépatocellulaire ou cancer primitif du foie

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur qui se développe le plus souvent à partir d'une cirrhose évoluant depuis plusieurs années, plus rarement sur une hépatopathie non cirrhotique et exceptionnellement, sur foie sain [32].

Le traitement dépend de la gravité de la cirrhose et de l'importance du carcinome hépatocellulaire :

- Lorsque la cirrhose est décompensée et le carcinome hépatocellulaire évolué (présence de métastases et d'une thrombose portale), le traitement ne peut être que symptomatique.
- Lorsque la cirrhose est compensée et le carcinome hépatocellulaire évolué, la chimio-embolisation (procédé associant un traitement médicamenteux de chimiothérapie injecté dans le foie à un blocage du sang qui alimente la tumeur) peut être proposée.
- Lorsque le carcinome hépatocellulaire est « non évolué » (nodule unique de moins de 5 cm de diamètre ou moins de trois nodules de moins de 3 cm chacun) et la cirrhose décompensée, la transplantation hépatique est à discuter.
- Lorsque le carcinome hépatocellulaire est non évolué et la cirrhose compensée, peuvent être proposés le traitement percutané par radiofréquence, la résection tumorale et/ou la transplantation. Ces traitements peuvent être associés simultanément ou dans le temps [32].

Cette indication représente 26,3% des cas de transplantations hépatiques en France, en 2012 [26].

La survie à dix ans est de 45% mais le risque de récurrence est faible dans les tumeurs de moins de 3 cm uni-ou bi-nodulaires, sans extension vasculaire. Le pronostic est alors bon avec des survies sans récurrence de 80% à cinq ans [26].

c) Les hépatopathies cholestatiques

➤ *Cirrhose biliaire primitive*

La cirrhose biliaire primitive est une maladie chronique cholestatique de cause inconnue, le plus souvent retrouvée chez les femmes de 40 à 60 ans [4].

Au niveau morphologique, ce type de cirrhose est caractérisé par une inflammation portale et une nécrose des cellules des canaux biliaires de petit et de moyen diamètre.

Elle est caractérisée, sur le plan biochimique, par un syndrome de cholestase longtemps anictérique et, sur le plan immunologique, par la présence d'anticorps anti-mitochondries.

La cirrhose biliaire primitive est une maladie qui progresse de façon variable d'un patient à l'autre. La phase terminale est marquée par une hyper-bilirubinémie et par une cirrhose.

Le traitement médical repose sur l'administration d'acide ursodésoxycholique. Le traitement de la phase terminale relève exclusivement de la transplantation hépatique [30][33].

L'indication de transplanter est posée lorsque le risque de décès dans l'année est supérieur ou égal à 30%. Il a été établi, à partir de modèles pronostiques, que les critères suivants posaient l'indication d'une transplantation hépatique : bilirubinémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$, stade

histologique, splénomégalie. D'autres critères plus subjectifs peuvent intervenir : prurit résistant aux traitements médicaux, asthénie, altération de l'état général. La survenue d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes peut aussi conduire à proposer la greffe [4][33].

Cette indication représente 2,3% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

La survie après transplantation est de 90% à cinq ans et de 80% à dix ans [4][26].

➤ *Cholangite sclérosante primitive*

Cette indication représente 1,9% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

Elle se rencontre principalement chez les hommes de 20 à 40 ans. Il s'agit d'une maladie cholestatique rare atteignant les grosses voies biliaires extra et intra-hépatiques.

L'indication de la greffe est portée devant des épisodes d'infection des voies biliaires, la survenue d'un ictère ou la constitution d'une cirrhose biliaire. De plus, il existe au cours de la cholangite sclérosante primitive un risque d'évolution vers le cholangiocarcinome qui doit faire poser l'indication de façon précoce [4].

La survie après transplantation est de l'ordre de 75% à dix ans. Quelques cas de récurrence ont été décrits [26].

➤ *Maladies congénitales des voies biliaires*

Cette indication représente 0,3% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

Il peut s'agir :

- D'atrésie des voies biliaires, caractérisée par une obstruction des voies biliaires d'origine inconnue, survenant en période périnatale, et conduisant après la naissance, à un ictère qui persiste après deux semaines de vie, des selles décolorées et des urines foncées, une hépatomégalie, etc. La transplantation hépatique est le traitement secondaire, en cas d'échec de rétablissement de la cholérèse et/ou de complications de la cirrhose biliaire [34].

- De paucité des voies biliaires ou syndrome d'Alagille, caractérisé par l'association d'une cholestase chronique et une atteinte cardiaque, oculaire, squelettique et un faciès caractéristique [35].

- De la maladie de Byler qui correspond à une atteinte hépatocellulaire évoluant progressivement vers la cirrhose biliaire avec insuffisance hépatocellulaire durant les premières années de la vie [36].

➤ *Cirrhoses biliaires secondaires*

Elles peuvent être dues à une destruction iatrogène ou ischémique des voies biliaires ou une échinococcose alvéolaire.

L'indication doit être portée avant le stade d'insuffisance hépatique, en raison des difficultés techniques de la transplantation [4].

d) Les hépatites fulminantes et subfulminantes

Cette indication représente 3,1% des cas de transplantations hépatiques, en France, en 2012 [26].

Elles peuvent être d'origines :

- Virales (hépatites B, E),
- Toxiques : amanite phalloïde, lépiote healvéole, paracétamol, etc.,
- Médicamenteuses : tous les médicaments par mécanisme immuno-allergique (halotane, or, disulfuram, acétaminophène, quinidine...), mais surtout, les antituberculeux et les anticonvulsivants.

On observe une mortalité spontanée de 80%, principalement par survenue d'un œdème cérébral.

L'indication de greffe est portée devant l'apparition de signes d'aggravation neurologique, avec coma de stade 3-4. Le patient est inscrit sur liste d'attente (point qui sera décrit plus loin dans ce mémoire) avec le code spécial SU (super urgence). Dans ce contexte d'urgence, les règles de compatibilité immunologique telles que celles des groupes sanguins A, B et O peuvent ne pas être appliquées.

La transplantation hépatique dans les cas d'hépatites fulminantes permet d'obtenir des survies de 70% des patients. Le pronostic est lié à la gravité du coma au moment de la transplantation et à l'utilisation de greffons à risque en raison de l'urgence [4].

e) Autres

Parmi les indications plus rares de greffe hépatique, on retrouve : [4]

- Les maladies métaboliques : maladie de Wilson, hémochromatose génétique, déficit en alpha-1-antitrypsine, tyrosinémie héréditaire, hyperlipoprotéïnémie de type II, Amyloïdose familiale, etc.,
- Le syndrome de Crigler-Najar,
- Syndrome de Budd-Chiari,
- Tumeurs bénignes compliquées : adénomes rompus, polyadénomatoses, polykystoses hépato-rénales monstrueuses, hémangiomes géants, schwannomes, etc.

I.2.3.2- Contre-indications

Il existe de moins en moins de contre-indications formelles à la transplantation hépatique. En effet, celles-ci évoluent avec les connaissances scientifiques et épidémiologiques. On retrouve principalement :

- les maladies neuropsychiatriques (psychoses sévères et maladies neuro-dégénératives),
- les maladies coronariennes sévères,
- l'hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire supérieure à 50 mmHg)
- Un cancer ou une infection active extra-hépatique [37].

Cependant, les comorbidités, de plus en plus présentes en raison de l'augmentation de l'âge au moment de la transplantation hépatique, peuvent être à l'origine de complications et compromettre les résultats après la transplantation. On retrouve :

- L'âge : peu de transplantations sont réalisées au-delà de 70 ans. L'âge augmente la neurotoxicité des anticalcineurines, ce qui conduit à des états confusionnels, des désorientations, des épilepsies, des tremblements, des mouvements anormaux, une dysarthrie ou une aphasie.
- Le tabac : il diminue la survie du patient et augmente le risque de complications cardiovasculaires.
- L'obésité,
- La maigreur,
- L'insuffisance rénale chronique : l'insuffisance rénale organique sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 30 mL/minute) doit faire envisager une transplantation hépatique et rénale combinée.
- Le diabète : en présence de facteurs prédisposant (patient âgé, obésité, VHC, intolérance au glucose), le patient doit être prévenu de la présence d'un risque de diabète après la transplantation hépatique [37].

I.2.4/ La greffe : candidat, greffon et opération

I.2.4.1- Réglementation de la greffe hépatique en France

a) Généralités

En France, la transplantation hépatique est soumise à un cadre juridique commun aux autres greffes d'organes. Il précise l'organisation des activités de prélèvement et de greffe, et a pour objectif d'assurer l'application de principes fondamentaux : le respect de la personne, de l'éthique et de l'équité face aux soins. Il s'agit tout particulièrement :

- De garantir la protection du corps humain et prévenir toute pratique mercantile,
- De faciliter l'expression du consentement libre et éclairé des donneurs vivants apparentés,
- D'organiser l'activité de greffe afin d'assurer l'équité dans l'accès au greffon,
- Et de garantir la sécurité sanitaire de ces activités [26][38].

Ces grands principes sont retrouvés dans deux textes de loi : les lois de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004 et n°2011-814 du 7 juillet 2011. L'un est relatif au respect du corps humain, l'autre au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal [39].

Par ailleurs, l'état souhaite garantir la bonne organisation des activités de prélèvement d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques, et d'en assurer la sécurité sanitaire, d'où la création d'un établissement public national, l'EFG (Etablissement Français des Greffes), devenu l'ABM (Agence de la Biomédecine) en mai 2005 [26][38].

L'ABM est une agence publique nationale, créée par la loi bioéthique de 2004, qui recense les patients nécessitant une greffe d'organe, ainsi que tous les donneurs potentiels par l'intermédiaire d'un registre informatisé : la base CRISTAL. L'ABM est donc responsable de la gestion de ces listes mais elle est également en charge de la répartition et l'attribution des organes, gère les règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité, et contribue à l'évaluation, à la recherche et à la coopération internationale dans le domaine des greffes [26][38].

Le cadre juridique et organisationnel actuel prévoit des dispositions s'appliquant aussi bien aux receveurs et aux donneurs, qu'aux établissements de santé concernés par le prélèvement et la greffe.

La greffe d'organes fait partie des activités de soins soumises à autorisation, en application du décret initial n° 90-845 du 24 septembre 1990, relatif « aux activités de transplantations d'organes nécessitant un traitement immunodépresseur » [40].

Les conditions médicotekniques autorisant un établissement à une activité de greffe d'organes sont fixées par un décret de 2007 [41].

Pour compléter le cadre réglementaire et conformément au droit communautaire, la nouvelle directive européenne 2010/53/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation est entrée en vigueur au 26 août 2010 [42].

b) Encadrement juridique concernant le receveur

Pour avoir recours à une greffe, l'équipe médicale doit poser l'indication de greffe, en s'assurant du consentement du patient à une thérapeutique lourde, et procédant à l'inscription en liste nationale d'attente prévue par les textes pour que le patient puisse, *in fine*, recevoir un greffon [26][38].

Information au patient et recueil de son consentement, sont indissociables puisqu'elles sous-tendent la notion de « consentement éclairé ». La loi du 22 avril 2005 met en avant l'importance du consentement du patient, et dit que : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé, compte tenu des informations et des préconisations qu'il fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de son choix. [...] Aucun acte médical, ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment » [26][38].

Dans le cas de la greffe, la plupart des équipes médicales attachent une importance particulière à la compréhension de l'information par le patient, compte tenu des risques immédiats liés à l'intervention, et des contraintes à long terme liées au traitement immunosuppresseur et ses effets secondaires.

c) Encadrement juridique concernant le donneur

Actuellement, le prélèvement d'une partie du foie sur un donneur vivant en vue d'une greffe chez un receveur est autorisé et régi par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique (loi n° 2004-800 publiée le 7 août 2004). Ce prélèvement doit être réalisé sur une personne majeure et capable de consentir, avec une restriction aux membres de la famille dite « élargie » (parents, frères, sœurs, grands-parents, conjoints, enfants majeurs, oncles et tantes, cousins et cousines (issus de germains), conjoint de l'un des parents et toute personne faisant preuve de deux ans de vie commune avec le receveur et plus récemment, toute personne faisant preuve d'une relation affective étroite et stable depuis au moins deux ans (loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011) [43]).

En vertu du principe de non-patrimonialité du corps, le don ne peut donner lieu à aucun échange financier ou autre, et la totalité des frais qui découlent du prélèvement seront pris en charge par l'établissement effectuant le prélèvement (arrêté 2009-217 du 24 février 2009 [44]). Pour que le don soit possible, le donneur doit donner son consentement libre et éclairé, conditionné par l'accord d'un « Comité d'experts Donneur-vivant » qui délivre « l'autorisation de prélèvement », après avoir vérifié la réalité du consentement, lorsque le donneur n'est pas le père ou la mère du receveur. Le consentement doit être confirmé devant le procureur du tribunal de grande instance [26][38].

Sur le plan médico-technique, le prélèvement sur donneur vivant est soumis à autorisation, les conditions étant définies dans le décret du 1^{er} avril 1997 [45].

Le recours au donneur vivant a fortement régressé ces dernières années essentiellement du fait de la morbi-mortalité observée chez les donneurs de foie droit et de résultats qui ne sont pas supérieurs à ceux obtenus à partir d'un donneur décédé. Il fait l'objet d'un cadre réglementaire précis : la tenue d'un registre de suivi des donneurs et des recommandations formalisées d'experts [26][38].

I.2.4.2- Le candidat à la greffe

a) Bilan pré-opératoire

Ce bilan vise à éliminer les contre-indications opératoires et les contre-indications à la prise au long cours de traitements immunosuppresseurs.

Il peut prendre de un à trois mois, mais doit être adapté si le pronostic vital est engagé [4][26].

- Evaluation de l'opérabilité :

- Evaluation cardio-vasculaire : un ECG (ElectroCardioGramme) et une échocardiographie trans-thoracique sont réalisés pour écarter une maladie cardiaque sous-jacente, comme par exemple la cardiomyopathie du cirrhotique (augmentation du débit cardiaque conduisant à des troubles de la contraction du myocarde).

De plus, si le patient a des facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie, tabac, diabète, etc.), et en fonction de ces facteurs, une épreuve d'effort, une coronographie ou une échographie-doppler pourront être réalisées.

- Evaluation pulmonaire : des épreuves fonctionnelles respiratoires et une radiographie du thorax sont réalisées pour dépister les maladies pulmonaires (manifestations respiratoires associées à une dyspnée, pneumopathies bactériennes ou atélectasies des bases en cas d'ascite volumineuse), parfois liées à la maladie hépatique elle-même (hydrothorax hépatique, syndrome hépato-pulmonaire, hypertension porto-pulmonaire) [46].

- Evaluation de la fonction rénale [47] : L'insuffisance rénale est fréquente avant une transplantation hépatique. Elle peut avoir différentes causes :

- ✓ Un SHR (syndrome hépato-rénal) qui correspond à «une insuffisance rénale fonctionnelle liée à une vasoconstriction rénale intense, prédominant sur l'artériole afférente glomérulaire, et caractérisée par une rétention hydrosodée majeure, avec natriurèse quasi-nulle » [47]. La plupart du temps, ce syndrome disparaît en quelques jours après la greffe de foie, mais il peut aussi persister après l'opération, notamment si la reprise de fonction du greffon est retardée. De plus, ce SHR pourrait accroître la sensibilité du rein aux anti-calcineurines.

- ✓ Ou une néphropathie organique qui peut être due à la maladie causale, ou à une hypertension artérielle ou un diabète associé. Ce dernier est retrouvé chez 15 à 20% de patients cirrhotiques candidats à une greffe hépatique. Sa prévalence est d'autant plus élevée que l'origine de la maladie est alcoolique ou virale C (20 à 30% des cas). Par ailleurs, on retrouve également chez ces patients des troubles de la glycorégulation.

Aucun traitement n'étant actuellement capable de diminuer le risque d'insuffisance rénale post-opératoire, il semble donc nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant la transplantation hépatique :

La présence d'un SHR ou d'une néphropathie organique compatible avec une greffe de foie peut conduire à un changement de traitement immunosuppresseur après la greffe (introduction retardée de l'anti-calcineurine, utilisation de médicaments non néphrotoxiques comme le mycophénolate mofétil),

En cas d'insuffisance rénale organique grave, une double transplantation, rénale et hépatique, pourra être proposée.

- Evaluation de l'état général et nutritionnel : l'ostéoporose, par exemple, est une complication fréquente chez les patients cirrhotiques. Une densitométrie osseuse permet de déterminer le risque de fracture pathologique et de poser l'indication d'un traitement préventif.

- Evaluation anesthésique : une consultation d'anesthésie est obligatoire. L'angioscanner est l'examen de référence qui permet de mettre en évidence la disposition des vaisseaux du receveur.

- Recherche de contre-indications à la prise d'immunosuppresseurs :

- Infections (recherche d'infections bactériennes ou fongiques, de foyers infectieux profonds ORL (Oto-Rhino-Laryngologique) ou dentaires, d'une aspergillose, d'une cicatrice de la syphilis, d'une légionellose, d'hépatites B et C, d'une infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine))

- Cancers (dépistage du cancer colorectal, du cancer du sein et du cancer de la prostate, recherche d'une néoplasie pulmonaire, ORL, œsophagienne et vésicale)

- Evaluation sociale, psychiatrique et addictologique :

Celle-ci permet de s'assurer de l'adhésion du patient au projet de greffe et aux soins qui s'en suivent.

L'usage de drogue et la prise d'alcool sont des contre-indications à la transplantation hépatique car ils peuvent entraîner un risque de récurrence et d'inobservance des traitements immunosuppresseurs pouvant aboutir à la perte du greffon. Pour l'alcool, une période d'abstinence d'au moins six mois est généralement considérée comme nécessaire pour autoriser la transplantation. Une consultation psychiatrique et/ou addictologique est indispensable dans ce contexte.

L'obtention de l'arrêt du tabac doit également être recherchée.

Enfin, en ce qui concerne la limite d'âge supérieure pour une transplantation hépatique, la discussion doit se faire sur l'état général du patient et de son espérance de vie. Elle est généralement portée à 65 ans, mais des transplantations hépatiques sont réalisées avec succès chez des patients jusqu'à 70 ans.

La décision de réaliser, ou non, la transplantation dépendra des résultats de ce bilan. Dans certains cas, un traitement préalable sera nécessaire avant l'intervention.

b) L'attente

Une fois la décision prise de transplanter, le patient sera inscrit sur la liste d'attente de transplantation d'un greffon hépatique, liste nationale gérée et contrôlée par l'ABM [4][26].

Selon l'arrêté en vigueur, « les règles de répartition et d'attribution des greffons doivent respecter les principes d'équité, d'éthique médicale et viser l'amélioration de la qualité des soins » (Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Version consolidée au 20 décembre 2008).

Un organe ne peut être attribué qu'à un patient inscrit sur la liste nationale des malades en attente de greffe gérée par l'ABM. Cette dernière est chargée d'appliquer les règles de répartition et a la responsabilité d'attribuer le greffon à un malade ou un groupe de malades dont une équipe médico-chirurgicale de greffe a la charge.

Cependant, l'attribution définitive du greffon à un patient est sous la responsabilité de l'équipe médico-chirurgicale de la greffe. Dans le cas d'une greffe hépatique, le greffon doit être proposé, à l'échelon national, aux receveurs suivants :

- Les patients dont la vie est menacée à très court terme à cause d'une hépatite fulminante, d'une forme suraiguë de maladie de Wilson ou parce qu'une transplantation est jugée nécessaire dans les huit jours suivant la transplantation précédente, et donc inscrits dans la catégorie « super-urgence »

- Les enfants de moins de 18 ans sont prioritaires, à l'échelon national, pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de 18 ans, et pour les greffons partagés prélevés chez les donneurs de moins de 30 ans.

Il est possible qu'un patient soit inscrit dans la catégorie prioritaire « super-urgences », selon des modalités, définies par l'ABM, comprenant le recours au collège d'experts composés de professionnels bénévoles de la transplantation hépatique. L'expert peut accepter une dérogation au principe de la greffe en isogroupe et accorder une dérogation en groupe sanguin compatible.

Un receveur adulte inscrit dans la catégorie « super-urgence » l'est pour 48 heures. Cette inscription peut être prolongée au maximum deux fois, à la demande de l'équipe en charge du patient, à l'exception des receveurs pédiatriques pour lesquels il n'y a pas de limite d'application des priorités « super-urgence » dans le temps, du fait des difficultés à trouver un greffon morphologiquement adapté.

En France, il existe, depuis le 6 mars 2007, un score d'attribution des greffons hépatiques, qui intervient en complément des priorités de super-urgences, qui prend en compte :

- Le score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) pour les cirrhoses [48]. Ce score permet d'identifier les maladies cirrhotiques ayant un risque élevé de décès en attente de greffe et de prédire le risque de décès à trois mois après pose d'un TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) (processus permettant de créer de nouvelles connexions entre deux vaisseaux sanguins du foie). Ce score permet ainsi d'optimiser l'attribution des greffons et de diminuer les décès, le nombre de greffes « prématurées », et d'accélérer l'accès à la greffe des malades les plus graves.

Il est calculé ainsi : $\text{score MELD} = 10 \times [0,957 \times \ln(\text{créatininémie (mg/dL)}) + 0,378 \times \ln(\text{bilirubinémie (mg/dL)}) + 1,12 \times \ln(\text{INR (International Normalized Ratio)}) + 0,643]$, les 3 paramètres (créatinine, bilirubine, INR) devant dater de moins de trois mois.

- La durée d'attente,
- Le stade TNM (*Tumor Node Metastase*) pour les cancers,
- Un score spécifique pour les maladies métaboliques non cirrhotiques et pour les retransplantations électives,
- La distance entre le lieu de prélèvement et celui de greffe qui permet de limiter les déplacements des équipes et la durée d'ischémie froide.

La composante fondée sur la distance entre le lieu de prélèvement et le centre de greffe correspond à une fonction prenant la valeur 1 si le centre de prélèvement est local (soit 100% des points attribués pour cette composante) et 0 si le centre de prélèvement n'est pas local.

La période d'attente est variable et s'étend de quelques jours à quelques mois en fonction de la disponibilité de l'organe.

Pendant cette période, l'équipe médicale suit l'évolution de la maladie par des consultations régulières (bilan sanguin, examens morphologiques), et tient à jour le dossier du patient auprès de l'ABM.

Deux cas peuvent se présenter pour le patient :

- Soit il reste à l'hôpital car il est nécessaire de surveiller l'évolution de sa maladie ou d'améliorer son état général avant de réaliser l'opération,
- Soit il est autorisé à rentrer chez lui. Dans ce cas, le patient continue de mener une vie normale. Il devra cependant se rendre régulièrement à l'hôpital pour un suivi de son état général, signaler au centre de greffe toute modification de son état général (fièvre, malaise, hospitalisation éventuelle...) et devra surtout pouvoir être contacté à toute heure lorsqu'un organe sera disponible. (téléphone fixe et/ou téléphone portable du patient et/ou de ses proches).

c) L'appel

Lorsqu'un greffon s'avère disponible, il est attribué à un centre de transplantation, et le malade en attente est appelé. Celui-ci doit se présenter à jeun et sans délai dans le service de transplantation (moins de quatre heures).

Le patient doit savoir que deux personnes peuvent être appelées en même temps, au cas où l'un des deux ne puisse pas être transplanté (difficulté de transport, infection passagère, etc.) [4].

I.2.4.3- Le greffon : donneur et prélèvement

Les prélèvements de greffon s'effectuent aux cours d'actes chirurgicaux parfaitement codifiés. En ce qui concerne le foie, ils peuvent être réalisés sur donneur vivant ou décédé. Il ne faut pas dépasser 12 à 18 heures pour un foie, entre le moment où ce dernier est prélevé et où il est greffé [4][26].

a) Prélèvement sur donneur en état de mort cérébrale

Le prélèvement sur donneur en état de mort cérébrale est la situation la plus fréquente. Un tel sujet offre potentiellement un cœur, deux poumons, un foie, un pancréas, deux reins et des tissus divers (cornée, os...) dans le cadre de ce qui est appelé un PMO (Prélèvement Multi-Organes).

Un sujet en état de mort cérébrale (ou « coma dépassé ») est un cadavre dont l'activité cardiaque est temporairement conservée par un mécanisme réflexe à l'étage sous-

encéphalique, et chez lequel l'activité respiratoire, ainsi que la stabilité hémodynamique, sont maintenues artificiellement.

Afin de vérifier l'absence de contre-indications au prélèvement d'un ou plusieurs organes, certaines données cliniques, biologiques et radiologiques doivent être réunies :

- L'âge du donneur,
- La cause de la mort cérébrale (traumatisme crânien, hémorragie intracrânienne, tumeur cérébrale, coma anoxique),
- L'interrogatoire des proches et du médecin traitant afin de mettre en évidence une hypertension artérielle, un diabète, une affection hépatique chronique ou aiguë ou tout autre antécédent médico-chirurgical. Il est également important de connaître la présence d'un tabagisme éventuel et les notions de comportements à risque et d'infection par les virus VHB, VHC et VIH.
- L'examen clinique : recherche des stigmates de contusion thoracique ou abdominale, taille, poids, périmètre basothoracique du donneur (reflet indirect du volume hépatique notamment),
- Les prélèvements biologiques sanguins et urinaires qui renseignent sur les fonctions rénales, hépatiques, pancréatiques, les sérologies des virus des hépatites B et C, VIH et CMV, les hémocultures, les prélèvements trachéaux et urinaires,
- L'ECG et une radiographie du thorax qui permettent de vérifier l'absence de cardiopathie,
- Une échographie abdominale peut être réalisée afin de déceler un éventuel épanchement péritonéal, hématome sous-capsulaire ou intra-parenchymateux du foie. Elle permet également de préciser les dimensions du foie.
- Le groupe sanguin ABO ainsi qu'un prélèvement ganglionnaire inguinal pour déterminer le groupe tissulaire HLA (*Human Leucocyte Antigens*).

Au terme de ce bilan, des contre-indications au prélèvement d'un, plusieurs ou tous les organes peuvent apparaître. Par exemple, un cancer (sauf tumeurs cérébrales primitives) une infection évolutive non-éradicable (dont VIH, hépatites), des maladies de système, une hypertension artérielle sévère ou un diabète insulino-dépendant entraînent une impossibilité de prélever tous les organes. Une pathologie hépatique propre (sauf lithiase vésiculaire) et une stéatose macroscopique supérieure à 60% entraînent, quant à elles, une impossibilité de prélever le foie.

Par ailleurs, le prélèvement n'est réalisé qu'après vérification de l'absence d'inscription de l'individu sur le registre de refus. Le refus de la famille n'a théoriquement pas à être pris en compte s'il ne s'accompagne pas de justifications mettant en évidence la position personnelle du donneur. La loi bioéthique stipule qu'une preuve de refus doit être fournie. En pratique, personne ne prélève sans l'accord de la famille du donneur [4][26].

b) Prélèvement sur donneur vivant

Le prélèvement d'un hémi-foie gauche ou droit, en vue d'une greffe hépatique, est en pleine expansion, même s'il reste encore peu fréquent (moins de 5% des transplantations en Europe).

En France, seuls les prélèvements sur donneurs vivants volontaires apparentés au premier degré au receveur (père, mère, frère(s), sœur(s) ou enfant(s)) sont autorisés, avec une extension au second cercle familial (cousins, oncles/tantes, neveux/nières), lors de la révision de la loi bioéthique de 1994. Un individu majeur et sain d'esprit est libre de faire don de ses organes dès lors qu'il a été préalablement informé par le(s) médecin(s) des risques qu'il encourt, et qu'il formalise sa volonté de donner devant le président du Tribunal de Grande Instance ou le Procureur de la République. Cette modalité solennelle a pour objet de recueillir l'expression de la volonté par un tiers, de position neutre et à la compétence reconnue.

Quel que soit l'organe prélevé, le donneur subit un bilan qui a pour but de vérifier l'absence d'incompatibilité ABO avec le receveur, l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'organe.

La sélection du donneur se fait en plusieurs étapes :

- La première étape comprend des examens qui permettent, s'ils sont satisfaisants, d'accéder à l'étape suivante. Ainsi sont éliminés les donneurs présentant un âge trop avancé (la limite supérieure reste cependant difficile à définir), une insuffisance organique qui pourrait augmenter le risque opératoire, une maladie infectieuse bactérienne non maîtrisée ou virale (le prélèvement sur un sujet infecté par le VIH, le VHB ou le VHC est illégal), un dysfonctionnement de l'organe à prélever (altération du bilan biologique hépatique standard)
- La seconde étape correspond à l'évaluation morphologique précise du greffon, actuellement réalisée par résonance magnétique nucléaire (angio-scan). Celle-ci permet d'évaluer la structure parenchymateuse et la distribution vasculaire.

Il existe des risques et bénéfices spécifiques à cette greffe d'organe.

Les risques encourus par le donneur de foie sont importants, en particulier lors du prélèvement du foie droit. Dans ce cas, la morbidité (hémorragies, fuites biliaires, infections) est d'environ 20% et la mortalité d'environ 0,2%.

En revanche, il existe des avantages indiscutables au prélèvement d'organe sur donneur vivant :

- La bonne compatibilité tissulaire,
- La qualité du greffon a été évaluée avant le prélèvement,
- Le moment de la transplantation peut être programmé en fonction de l'état du receveur,
- Et les durées d'ischémie froide (durée entre l'instant où le foie n'est plus irrigué et l'instant où le greffon est reperfusé chez le receveur) sont plus courtes puisque le prélèvement et la greffe sont effectués simultanément [4][26].

I.2.4.4- Technique chirurgicale de la greffe

a) Préparation à la greffe

Avant de débiter la greffe hépatique, le receveur subit :

- Un bilan pré-opératoire : bilan sanguin, radiographie des poumons, ECG,
- Une dépilation du torse à mi-cuisse,
- Une douche avec une solution antiseptique.

Il est ensuite placé sous anesthésie générale (les agents anesthésiques choisis tiennent compte du débit cardiaque souvent élevé dans les insuffisances hépatiques terminales avec résistances périphériques basses) et intubation orotrachéale. Il est également équipé des cathéters artériels et veineux, de capteurs thermiques, d'une sonde urinaire et d'une sonde gastrique.

L'installation en salle d'opération dure environ une heure [4].

b) Technique de greffe et soins post-opératoires

On distingue :

- La greffe d'un foie entier, prélevé dans le cadre d'un PMO (transplantation orthotopique),
- Et la greffe de foie partiel.

Dans tous les cas, la greffe s'effectue en cinq temps distincts, sur deux sites opératoires : le donneur et le receveur :

- Le prélèvement du greffon chez le donneur,
- L'ablation du foie pathologique chez le receveur,
- L'insertion du greffon avec les raccords vasculaires et biliaires, chez le receveur,
- La fermeture de la paroi abdominale,
- Et les soins post-opératoires.

Après la greffe, le patient passe par :

- La période des soins intensifs (huit à dix jours) : Le patient est placé en milieu spécialisé avec monitoring intensif jusqu'à récupération d'une autonomie respiratoire.

Les médecins surveillent tout particulièrement la fonction du greffon, des drains, et des reins et poumons, ainsi que des constantes vitales (pression artérielle, pouls, débit urinaire, saturation en oxygène).

De plus, un écho-doppler ainsi qu'une radio du thorax sont réalisés quotidiennement, pendant au moins cinq jours, pour vérifier l'absence d'anomalie pulmonaire ou hépatique.

- L'hospitalisation dans le service de soins en chirurgie digestive (deux semaines) : Les médecins sont vigilants en ce qui concerne le rejet et les infections virales, et surveillent l'artère hépatique et les voies biliaires.

Il y a également mise en place de certains traitements : anti-acides, antibiothérapie prophylactique de 72 heures, mise en place et ajustement de l'immunosuppression (cf partie II.2.1/ les traitements immunosuppresseurs).

- Le retour au domicile et les suivis : Une fois le patient rentré à son domicile, un suivi régulier doit être réalisé :

- Un bilan sanguin avec dosage des immunosuppresseurs, et éventuellement une échographie ou un scanner si nécessaire, pour équilibrer le traitement immunosuppresseur, une fois par semaine pendant le premier mois suivant la greffe.

Ce bilan sera ensuite réalisé toutes les deux semaines au cours du deuxième mois après la greffe, toutes les trois semaines au cours des troisième et quatrième mois, puis tous les trois ou quatre mois, et enfin trois à quatre fois par an.

- Une biopsie hépatique est réalisée un an, deux ans et cinq ans après la greffe, puis tous les cinq ans, afin de vérifier l'évolution de la qualité du greffon et détecter un éventuel rejet chronique [4][26].

1.2.5/ Complications

1.2.5.1- Le phénomène de rejet

a) Les différents types de greffes

On distingue quatre groupes de greffes d'organes : [4]

- L'autogreffe qui correspond au transfert d'un élément provenant du patient à greffer, au niveau d'un autre site chez ce même patient.

- L'isogreffe ou greffe syngénique qui correspond à une greffe entre individus génétiquement identiques et homozygotes pour tous leurs gènes.

- L'allogreffe qui correspond à une greffe entre individus d'une même espèce mais génétiquement différents. C'est le cas le plus fréquent de greffe.

- La xéno greffe ou hétéro greffe qui correspond à une greffe entre membres d'espèces différentes (animaux/humains par exemple).

b) Le système immunitaire

Le système immunitaire a pour fonction de reconnaître les antigènes (agents pathogènes (virus, bactéries, parasites), cellules cancéreuses...), d'empêcher leur propagation et de les éliminer grâce à des mécanismes de défenses appropriés.

Plusieurs mécanismes sont à distinguer : [4][49]

- Les réponses immunitaires non spécifiques qui mettent en jeu les cellules de l'immunité innée, omniprésentes dans l'organisme, et différents mécanismes de défense :

- La phagocytose qui correspond à l'internalisation de grosses particules dans des vacuoles (phagosomes) et qui est réalisée par différentes cellules de l'organisme (monocytes,

macrophages, cellules dendritiques, granulocytes, mastocytes, fibroblastes, kératinocytes, cellules endothéliales).

- Le complément qui est un complexe d'une trentaine de protéines plasmatiques et membranaires participant à l'opsonisation, à la réponse inflammatoire, à l'élimination des complexes antigène/anticorps et à la lyse des pathogènes.

- La cytotoxicité des cellules NK (*Natural Killer*) [50] : ces cellules, une fois activées, prolifèrent et sécrètent des cytokines (IFN- γ , IL-10) pour éliminer des cellules de l'organisme infectées par des virus ou cancéreuses.

- Les interférons de type I qui sont sécrétés par des cellules infectées par un virus et qui induisent un état de protection des cellules voisines non infectées.

- Les facteurs plasmatiques : le plasma contient des protéines qui ont des fonctions immunitaires (PRR (*Pattern Recognition Receptor*) solubles, inhibiteurs de protéases.

- Les molécules antimicrobiennes (défensines).

- Les réponses immunitaires spécifiques qui interviennent après la réponse non spécifique, cette différence étant due au temps de leur mise en place. L'organisme met alors en place un système de défense spécifique à l'antigène en produisant des anticorps (réponse humorale) ou des cellules (lymphocytes T) (réponse cellulaire). [51]

Ces réponses débutent, la plupart du temps, par l'interaction d'un lymphocyte T avec une cellule présentatrice de l'antigène et aboutit à la formation d'un clone de lymphocyte T *helper* (Th) effecteurs. Ces derniers activent les cellules effectrices de l'immunité.

c) Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le CMH correspond à un ensemble de gènes codant pour des molécules de présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T. Chez l'homme, le CMH correspond au système HLA. Ce système est propre à chaque individu.

Lors d'une greffe, les antigènes présents à la surface des cellules du greffon sont présentés par ces molécules et reconnus comme étrangers par le système immunitaire du receveur, et plus précisément par des récepteurs spécifiques situés sur certains lymphocytes du receveur.

Pour éviter le rejet, il est nécessaire d'avoir une compatibilité HLA optimale entre le receveur et le donneur. En effet, lors d'une transplantation, l'existence de disparités HLA de classe I et II entre le donneur et le receveur entraîne une stimulation des lymphocytes T CD4 et CD8 par les allo-antigènes du greffon [4][48].

Le CMH est situé sur le bras court du chromosome 6 et est divisé en trois régions [Figure 18] :

- Antigènes de classe I : HLA-A, HLA-B et HLA-C, qui sont présents à la surface de toutes les cellules nucléées. Les molécules de classe I assurent la présentation de courts peptides aux lymphocytes T CD8⁺.

- Antigènes de classe II : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, portés par les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules cutanées de Langerhans. Les molécules de classe II assurent la présentation de longs peptides aux lymphocytes T CD4⁺.

- Antigènes de classe III, dont les gènes du complément, ceux du TNF et des protéines du stress, situés entre les gènes de classe I et II [4][48].

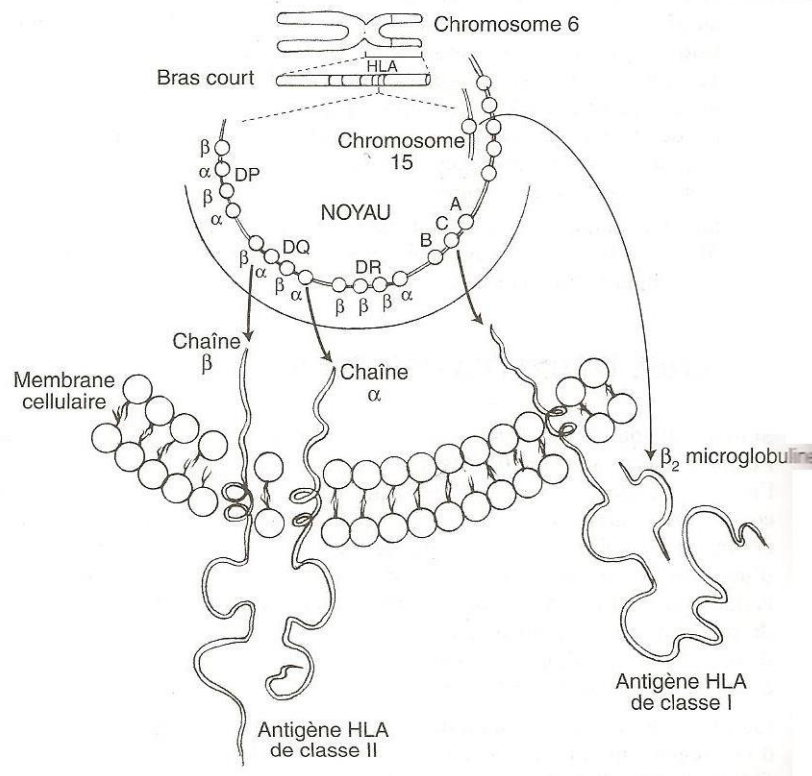


Figure 18 : Organisation du système HLA [4].

Les molécules HLA présentent les peptides antigéniques aux récepteurs des lymphocytes T en les fixant au niveau de leur site de liaison peptidique.

Les peptides antigéniques pris en charge et présentés par les molécules HLA de classe I proviennent de la dégradation des protéines intracellulaires (protéines endogènes ou protéines virales). Cette dégradation enzymatique est réalisée sous l'action des protéines du protéasome dans le cytoplasme. Les peptides en résultant passent de façon active dans la lumière du réticulum endoplasmique. A ce niveau les protéines HLA de classe I néo-synthétisées sont en phase de maturation. Une fois matures, elles peuvent alors exporter l'antigène vers la membrane cellulaire en passant par le réseau golgien [Figure 20] [4][48].

Les peptides pris en charge et présentés par les molécules HLA de classe II proviennent de la dégradation enzymatique des protéines extracellulaires à l'intérieur des cellules présentant l'antigène (protéines de membranes et protéines extracellulaires, bactéries). Ces protéines pénètrent dans la cellule où elles sont progressivement dégradées par les enzymes du système endosomal jusqu'à l'endosome tardif où aura lieu la rencontre avec les molécules HLA de classe II néo-synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique. Une chaîne protéique invariante se lie à l'hétérodimère α - β de la molécule HLA. Le complexe α - β -peptide antigénique est ensuite exporté vers la membrane cellulaire [Figure 19] [4][48].

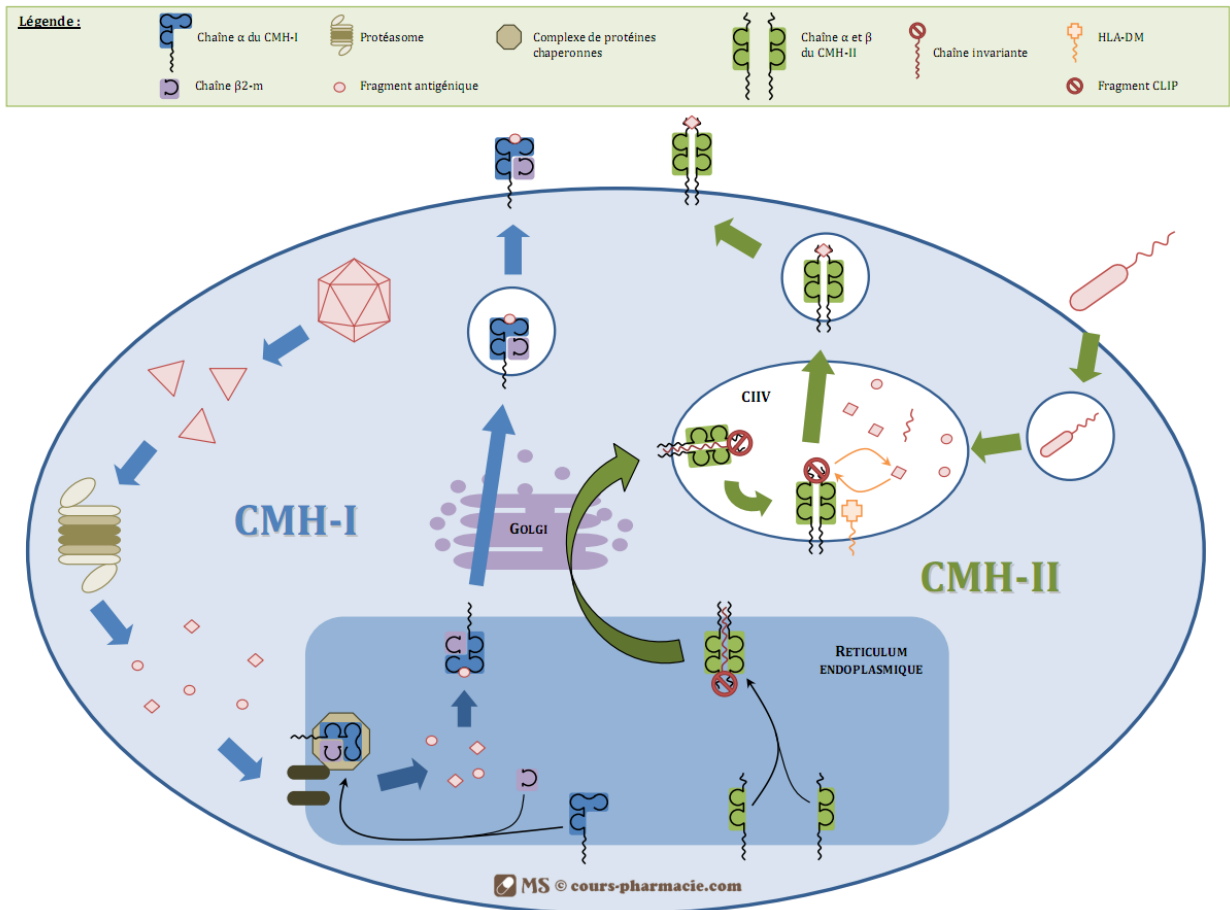


Figure 19 : Prise en charge et présentation des peptides antigéniques par les molécules HLA de classe I et II [52].

d) Mécanismes immunologiques du rejet

La réaction de rejet est l'expression de la réponse immune vis-à-vis des antigènes d'histocompatibilité du greffon qui sont différents des siens. Elle est due à une reconnaissance des allo-antigènes du CMH du donneur par les lymphocytes T du receveur [4][49][53].

1/ Reconnaissance de l'antigène

Celle-ci peut se faire :

- Soit directement : Les cellules dendritiques du greffon migrent dans les ganglions du receveur et présentent l'antigène aux lymphocytes du receveur. C'est le cas dans les rejets aigus et hyper aigus.
- Soit indirectement : Le greffon libère des protéines qui seront captées par les cellules dendritiques du receveur puis présentées aux lymphocytes du receveur. C'est ce qu'il se passe dans le rejet chronique.

Dans tous les cas, pendant leur migration, les cellules dendritiques perdent leur capacité de phagocytose mais acquièrent les capacités de présentation en exprimant à leur surface des molécules de classe II, ainsi que des molécules de co-stimulation (B7-1, B7-2, B7-H) et d'adhérence appartenant à la famille des CAM (*Cell Adhesion Molecules*) (ICAM-1, VCAM-1).

2/ Activation des lymphocytes T $CD4^+$

Elle se produit lors d'une réaction de rejet, et conduit à la synthèse de cytokines (IFN- α , IL7, TNF- α , IFN- γ et IL2) et à la prolifération clonale des lymphocytes T activés par l'intermédiaire de quatre séries de signaux intracellulaires :

- Signal 1 d'engagement du récepteur des lymphocytes T [Figure 20] :

La fixation de l'antigène sur le récepteur T entraîne l'activation et l'association de tyrosine kinases intracellulaires et la phosphorylation de ZAP (*Zeta Associated Protein*) 70.

ZAP-70 est une tyrosine kinase intracellulaire dont les fonctions sont retrouvées dans les lymphocytes T.

ZAP-70 joue notamment un rôle dans :

- La communication entre les cellules du système immunitaire en ajustant l'adhérence des lymphocytes T aux cellules présentatrices d'antigène,
- L'internalisation et la dégradation du TCR (*T-Cell Receptor*),
- Et la délétion par apoptose des clones T auto-réactifs [54].

Au cours de ce premier signal, il y a ensuite libération d'IP₃ (Inositol TriPhosphate) et de DAG (DiAcylGlycérol).

La fixation d'IP₃ sur son récepteur permet de réguler le taux de calcium intracellulaire et d'activer des enzymes dépendants du calcium, comme la calcineurine. L'activation de cette dernière permet la déphosphorylation d'un facteur de transcription : le NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). Le NFAT déphosphorylé s'associe alors avec la calcineurine et est transloqué vers le noyau pour se fixer sur des séquences régulatrices de gènes et induire la synthèse de cytokines comme l'IL 2. Ce premier signal permet le passage de la phase G₀ à G₁ du cycle cellulaire.

Par ailleurs, le DAG, formé lors de l'activation du récepteur T, active une protéine kinase C (PKC) qui dissocie le complexe cytoplasmique formé de NF- κ B et de son inhibiteur I κ B. NF- κ B peut alors migrer dans le noyau pour se fixer sur les séquences activant les promoteurs de gènes, et entraînant ainsi la synthèse de cytokines.

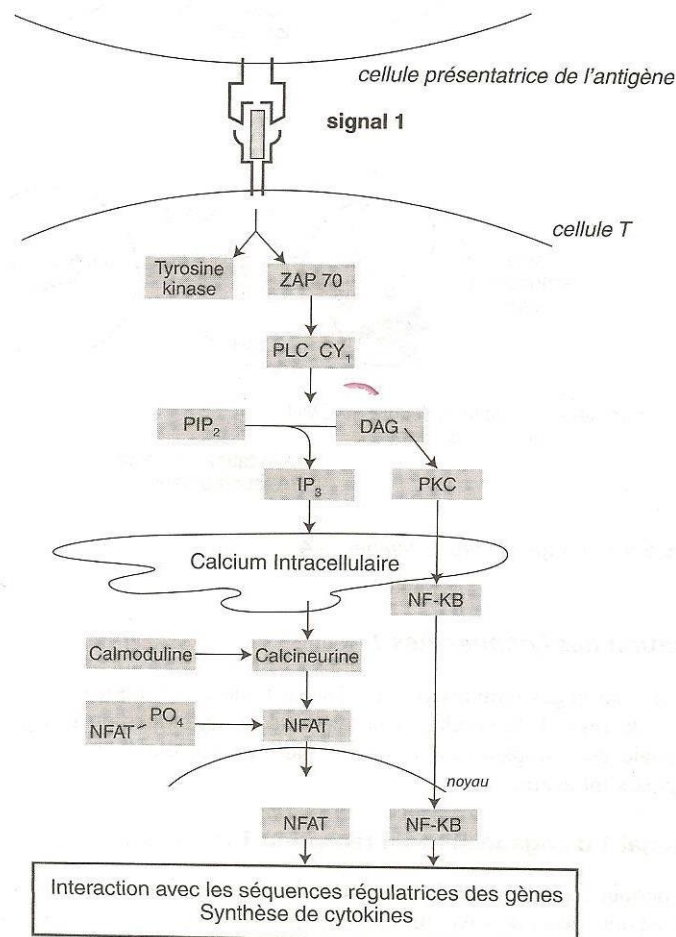


Figure 20 : Signal 1 d'activation du lymphocyte T [4].

- Signal 2 de co-stimulation :

Ce signal est induit par la liaison des molécules de co-stimulation des cellules dendritiques (CD40, B7-1, B7-2 et B7-H) et celles des lymphocytes T (CD40L, CD28 et ICOS (*Inducible Co-Stimulator*)).

L'action coordonnée des signaux 1 et 2 permet la synthèse de protéines d'activation lymphocytaire, comme l'IL 2 et la chaîne α du récepteur de l'IL 2. Seuls les lymphocytes activés expriment le récepteur à l'IL 2 à leur surface. Par conséquent, un inhibiteur de ces récepteurs, utilisé en thérapie, n'agit qu'en cas de rejet. Donné préventivement, il n'agit que dès lors que les lymphocytes s'activent.

- Signal 3 de progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S :

Il est induit par la fixation de l'IL 2 sur son récepteur. Ceci entraîne la phosphorylation du récepteur, générant des zones de fixation par des molécules de signalisation. La fixation de ces protéines induit à son tour la phosphorylation d'une phospho-inositol 3-kinase (PI3K) et l'activation d'une kinase appelée mTOR (*mammalian Target Of Rapamycine*). L'activation de mTOR permet l'initiation de la traduction d'ARNm, la synthèse de protéines de progression

du cycle cellulaire. En effet, après stimulation par des acides aminés et des facteurs de croissance, mTOR :

1/ Permet, par des réactions en cascade, la traduction d'ARNm composé de motifs pyrimidines, les 5'TOP (*Terminal Oligopyrimidine Tract*) ARNm (Acide Ribonucléique messenger). Ces ARNm codent des protéines ribosomales et des composants nécessaires à la traduction. mTOR va donc, en contrôlant la traduction des 5'TOP ARNm, et en présence de facteurs favorisant la croissance cellulaire, activer les processus de traduction.

2/ Induit la phosphorylation de la molécule 4E-BP1 (inhibiteur de eIF-4E) par les facteurs de croissance et augmente ainsi la fraction de eIF-4E libre et actif dans la cellule. eIF-4E se lie alors à la coiffe de l'ARNm et active ainsi la traduction de ces ARNm [55].

Ce troisième signal peut aussi être induit par l'IL-15 synthétisée par les macrophages, les cellules parenchymateuses, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales.

- Signal 4 de progression du cycle cellulaire :

Il correspond aux mécanismes régulant la synthèse d'ADN nécessaire à la mitose (phase M). La synthèse de cytokines (IL-2) permet l'activation de lymphocytes B qui produisent des anticorps anti-HLA, des lymphocytes cytotoxiques, des cellules NK et des macrophages.

3/ Infiltration du greffon

Les lymphocytes activés quittent les organes lymphoïdes, gagnent le sang, traversent la barrière endothéliale et infiltrent le greffon par un processus en cascade en quatre étapes [Figure 21] :

- Dans un premier temps, les liaisons de faible affinité de la sélectine-L à ses ligands (PNAd (*Peripheral Node Addressin*)) ralentit le lymphocyte tout en lui permettant de progresser le long de l'endothélium du greffon.

- Puis les chimiokines, synthétisées par l'endothélium et les lymphocytes, en se fixant sur des récepteurs lymphocytaires, génèrent un signal qui va provoquer une plus forte adhésion des lymphocytes, (il doit y avoir synthèse d'autre récepteur pour renforcer l'adhésion) précédemment ralentis par les liaisons de faible affinité entre les sélectines et leurs ligands.

- Sous l'influence des chimiokines, les intégrines subissent des transformations qui les font passer d'un état « non adhésif » à un état « adhésif » vis-à-vis de leurs ligands. Cette transformation évite que les lymphocytes se détachent de l'endothélium et retournent dans la circulation sanguine.

- Enfin il y a passage transendothélial et migration.

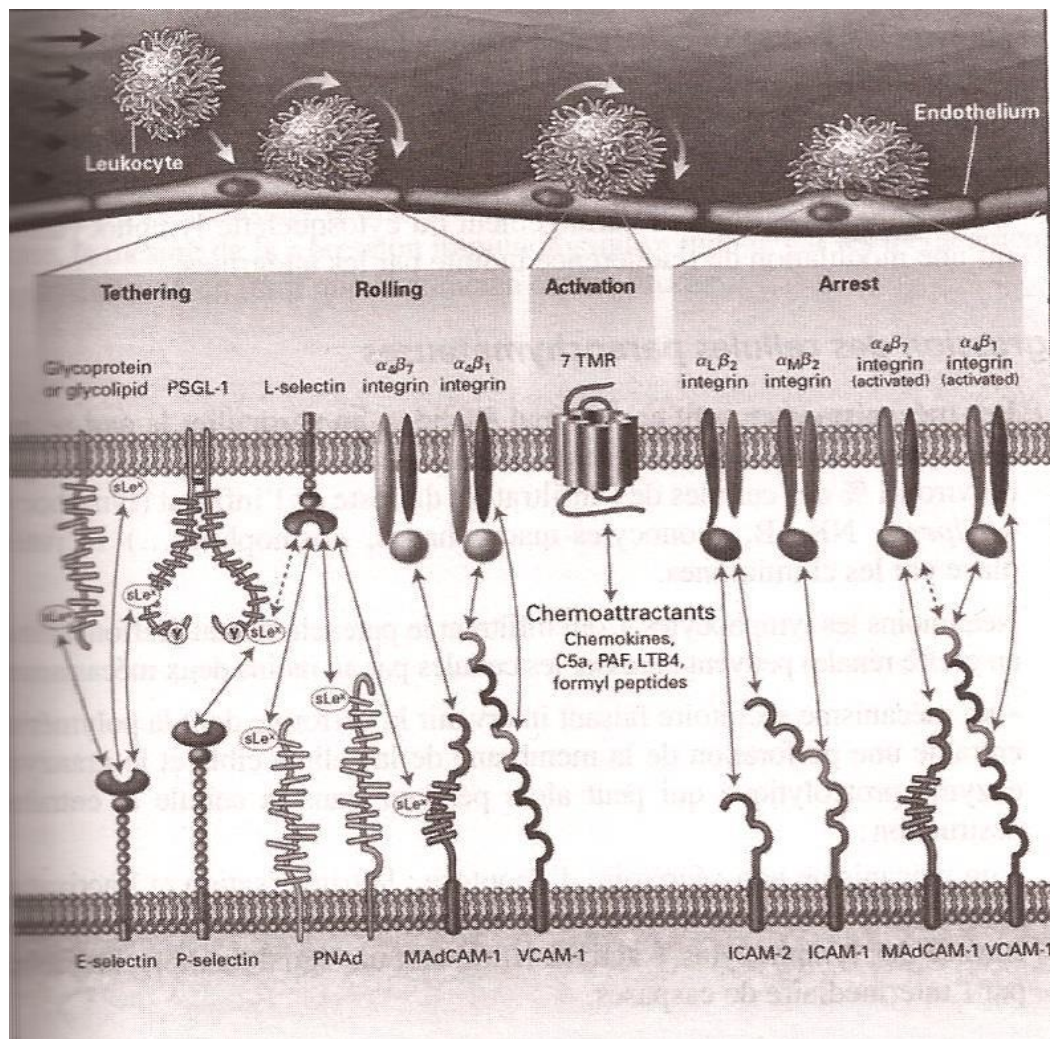


Figure 21 : Infiltration du greffon. [4].

4/ Agression de cellules parenchymateuses

Les lymphocytes qui infiltrent le parenchyme du greffon agressent les cellules par au moins deux mécanismes :

- Un mécanisme sécrétoire qui fait intervenir la perforine dont la polymérisation entraîne une perforation de la membrane de la cellule et la destruction de celle-ci [4].
- Et un mécanisme non sécrétoire par apoptose : le ligand Fas L, situé à la surface des lymphocytes T activés, active la molécule Fas située à la surface de la cellule cible. Ceci génère un signal de mort intracellulaire par l'intermédiaire de caspases, protéases à cystéine ayant un rôle important dans la régulation de l'apoptose et les phénomènes inflammatoires [4].

e) Les différents types de rejets

Il existe trois types de rejets :

- *Le rejet hyper aigu : [4][49][56]*

Ce type de rejet est rare dans les cas de transplantation hépatique. Il survient dans les premières heures suivant la greffe. Il est lié à l'action d'anticorps anti-HLA préexistants chez le receveur. La fixation de ces anticorps sur l'endothélium vasculaire du greffon active le complément et provoque la stimulation des cellules endothéliales qui vont sécréter des facteurs de coagulation favorisant l'adhérence et l'agrégation des plaquettes. Ceci aboutit à une thrombose des vaisseaux irrigant le greffon et par conséquent à un infarctus du transplant.

Il n'existe pas de traitement curatif. Le seul traitement est préventif et consiste en deux choses :

1/ La recherche d'anticorps anti-HLA chez le patient en liste d'attente. Pour cela, le test standard utilisé est un test de lymphotoxicité en présence de complément qui détecte les anticorps d'isotypes immunoglobulines (Ig) M et Ig G. Il est réalisé sur un échantillon de cellules (au moins 25) représentant la population générale. Le résultat est exprimé en pourcentage de cellules lysées. Le patient est considéré comme immunisé s'il existe au moins une cellule lysée, et hyperimmunisé lorsqu'on a plus de 75% de cellules lysées. Il est plus difficile de trouver un greffon compatible pour un patient hyperimmunisé.

Les anticorps anti-HLA peuvent avoir plusieurs origines : une (des) transfusion(s) sanguine(s), grossesse(s) ou transplantation antérieure.

2/ La technique du *cross match* [Figure 22] qui correspond à une étude de compatibilité réalisée systématiquement pour prévenir ce type de rejet. Il consiste à prélever le sérum du receveur ainsi que les lymphocytes et le complément du donneur afin de rechercher la présence, chez le receveur, d'anticorps spécifiques dirigés contre l'organe du donneur. Les techniques utilisées sont principalement la cytométrie en flux et la microlymphocytotoxicité.

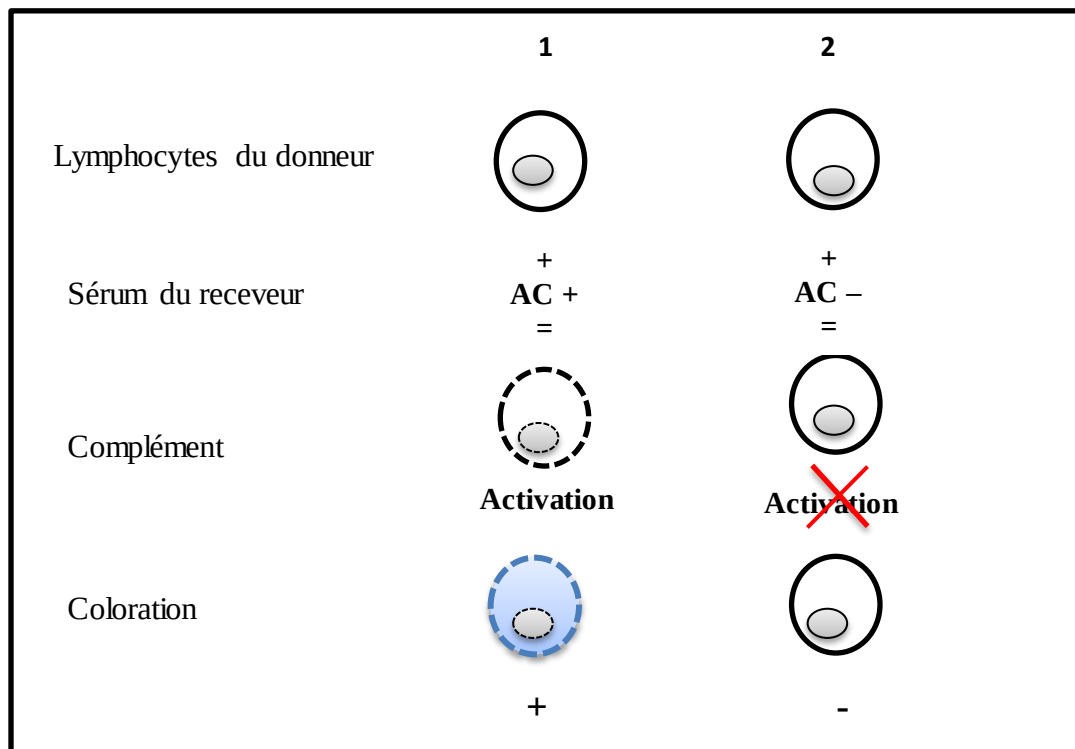


Figure 22 : Cross match lymphocytaire.

- *Le rejet aigu : [4][49][56]*

Il survient dans les quatre ou cinq jours suivant la greffe.

Il faut distinguer :

- Le rejet cellulaire qui est caractérisé par une nécrose des cellules du parenchyme et une infiltration par des cellules mononucléées. Différents mécanismes peuvent intervenir dans ce type de rejet :
 - Cytolyse par des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui reconnaissent les allo-antigènes HLA de classe I (mécanisme le plus important),
 - Activation des macrophages par un mécanisme de type hypersensibilité retardée,
 - Ou atteinte des cellules du greffon par des cellules NK.
- Le rejet humoral qui est dû à des IgG dirigées contre les cellules du greffon, entraînant un dysfonctionnement endothélial et une atteinte ischémique.

- *Le rejet chronique : [4][49][56]*

Il correspond à l'échappement aux traitements immunosuppresseurs (qui seront détaillés dans la deuxième partie) survenant des mois ou des années après la greffe. On observe une dégradation progressive de la fonction du greffon, par une réponse immunitaire, et notamment par l'inflammation, associée à la survenue d'une fibrose et d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement.

Ce type de rejet constitue la principale cause d'échec en transplantation.

I.2.5.2- Autres complications

Ces complications peuvent être des manifestations de rejet ou les conséquences du traitement immunosuppresseur [4][56][57].

a) Complications médicales

- Extra-hépatiques

• Complications infectieuses :

Elles représentent 50% des complications.

On retrouve des infections :

➤ Bactériennes :

✓ Bactéries multi-résistantes : Les infections nosocomiales sont la cause d'infection la plus fréquente chez le transplanté hépatique, au cours du premier mois après la transplantation. Elles sont notamment dues à l'acte chirurgical, l'utilisation de cathéters, la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs et l'exposition aux antibiotiques à large spectre.

Des antibiotiques sont donnés en péri-opératoire pour prévenir l'infection du site opératoire.

✓ Tuberculose : L'infection est généralement une réactivation d'une infection latente, qui provoque, le plus souvent, une infection pulmonaire. Il serait donc nécessaire que tout patient en attente d'une greffe de foie soit dépisté, d'autant plus que le traitement anti-tuberculeux présente une hépatotoxicité potentielle ainsi que des interactions médicamenteuses.

➤ Virales :

Le patient transplanté peut, en plus d'être infecté par des virus saisonniers comme le virus de la grippe qui peut être prévenu par une vaccination, réactiver des virus qu'il a contractés au cours de sa vie ou que son donneur lui a transmis. C'est le cas des virus du groupe herpès comme par exemple :

✓ Le CMV (cytomégalovirus) : c'est l'infection virale la plus fréquente chez le patient transplanté hépatique.

L'infection est souvent asymptomatique, mais les atteintes peuvent être nombreuses dont une atteinte médullaire, colique, pulmonaire, rétinienne, hépatique ou méningo-encéphalique. Elle peut aussi entraîner des lésions indirectes immunomédiées du greffon. C'est également un facteur de risque pour la survenue d'infections bactériennes, fongiques et de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation.

En l'absence de prophylaxie, le CMV survient généralement dans les premiers mois suivant la transplantation.

Pour lutter contre le CMV, des antiviraux sont utilisés en traitement curatif et préventif.

Deux méthodes sont classiquement utilisées :

- La première est une méthode préventive qui consiste à administrer un traitement antiviral systématique, pendant trois à six mois, aux patients à risque.

- La deuxième est une méthode préemptive qui consiste à traiter le patient uniquement si la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) se positive avant toute atteinte viscérale. Cette méthode expose moins le patient greffé à la toxicité, notamment médullaire, des antiviraux.

✓ L'EBV (Epstein-Barr Virus) : L'infection à EBV peut provoquer une mononucléose infectieuse, une leucopénie, une thrombopénie, une hépatite, une pneumonie et un syndrome lymphoprolifératif (complication la plus grave). La prolifération monoclonale de lymphocytes peut être ganglionnaire ou viscérale, localisée ou disséminée.

La réduction de l'immunosuppression est le traitement de première intention, permettant une régression des lésions. Parmi les autres modalités de traitement, on retrouve la résection chirurgicale, l'irradiation locale, le traitement par rituximab et la chimiothérapie.

➤ Fongiques :

Parmi ces infections, on retrouve :

✓ La pneumocystose : Les symptômes retrouvés sont une dyspnée, une toux et parfois fièvre pendant quelques jours ou semaines. Le diagnostic est confirmé par l'identification de *Pneumocystis jirovecii* dans les aspirations bronchiques ou le lavage bronchio-alvéolaire.

Le triméthoprim-sulfaméthoxazole est utilisé en traitement préventif (pour une durée de six à douze mois) ou curatif. Ce traitement permet également de protéger le patient contre les listérioses, les nocardioses, la toxoplasmose et les agents pathogènes courants des appareils urinaire, respiratoire et gastro-intestinal. Cependant, l'utilisation du triméthoprim-sulfaméthoxazole nécessite une surveillance étroite du fait de son hématotoxicité et de sa néphrotoxicité.

✓ L'infection à *Candida* : Ce sont les infections fongiques les plus fréquentes chez le transplanté hépatique. La candidose invasive survient généralement dans les trois premiers mois après la transplantation et se manifeste le plus souvent sous forme de septicémie et/ou d'infections intra-abdominales.

Les facteurs de risque d'infections à *Candida* sont l'insuffisance rénale aiguë, la dysfonction primaire du greffon, une infection à CMV, une réintervention, la colonisation par *Candida*, une anastomose biliodigestive.

Le traitement de choix utilisé dans les candidoses invasives est l'échinocandine ou le fluconazole.

✓ L'infection à *Aspergillus* : L'aspergillose est l'infection fongique la plus fréquente après la candidose invasive.

L'aspergillose invasive peut se produire précocement ou tardivement après la greffe. Le plus souvent, elle se manifeste comme une pneumonie, mais elle peut être disséminée.

Les facteurs de risque comprennent la dysfonction primaire du greffon, l'infection à CMV, l'épuration extrarénale et une augmentation de l'immunosuppression.

Le voriconazole est la thérapie initiale de référence, même si elle a des interactions importantes avec les médicaments immunosuppresseurs (notamment les anticorps).

- Syndrome métabolique :

Il représente 40 à 50% des complications.

Il est responsable de complications cardio-vasculaires et d'une diminution de la survie globale. Ce syndrome est défini par la présence de trois des cinq caractéristiques suivantes :

- Une obésité abdominale définie par le tour de taille : à partir de 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme,
- Une hypertriglycémie supérieure à 1,7 mmol/L, ou traitée,
- Un taux de HDL (*High Density Lipoprotein*) cholestérol inférieur à 1 mmol/L chez l'homme et 1,3 mmol/L chez la femme, ou un traitement en cours,
- Une hypertension artérielle supérieure à 130/85 mmHg ou traitée,
- Et une glycémie à jeun supérieure à 5,6 mmol/L, ou un diabète traité.

- Insuffisance rénale chronique :

Elle représente 35% des complications.

L'insuffisance rénale chronique est définie par la baisse du débit de filtration glomérulaire pour trois mois ou plus. Or cette baisse est un phénomène fréquent après la transplantation hépatique et est donc une préoccupation majeure des médecins transplantateurs.

Elle peut être due :

- A une insuffisance rénale préexistante,
- A des difficultés opératoires avec hypotension,
- A la stase veineuse lors du clamping cave,
- A une fonction médiocre du greffon hépatique,
- Ou à des facteurs médicamenteux.

Le patient sera alors traité par des diurétiques pour « relancer » le rein. La correction de l'hypertension artérielle (inhibiteurs calciques, antagonistes du récepteur de l'angiotensine), du diabète et de la dyslipidémie est également importante pour lutter contre l'insuffisance rénale chronique.

- Cancers *de novo* :

Ils représentent 3 à 26% des complications.

La figure 23 montre le risque de déclarer un cancer *de novo* après une transplantation hépatique.

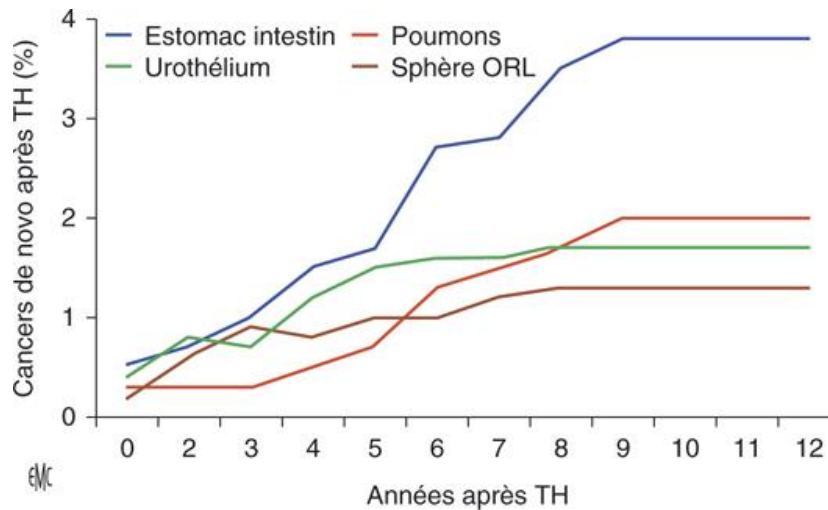


Figure 23 : Cancer de novo après transplantation hépatique (TH)[57].
 ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

L'immunosuppression prédispose le patient transplanté à développer un cancer.

Le cancer de la peau est le plus fréquent (0,9 à 3,2% des patients). Le risque de développer un mélanome est dix fois plus élevé que chez un patient non transplanté.

Le deuxième cancer par ordre de fréquence est l'hémopathie maligne représentée par le syndrome lymphoprolifératif (0,9 à 2,6%).

La prévention du cancer et l'adhésion à un programme de dépistage sont donc très importantes et font partie du suivi du transplanté hépatique.

Les facteurs de risque sont, notamment, le tabagisme actif qui accroît le risque de cancer et de décès d'origine cardiovasculaire. On retrouve également la consommation d'alcool, la présence de lésions pré-néoplasiques, des atypies du col de l'utérus et des adénomes coliques, qui exposent au développement des cancers respectifs. L'EBV, le CMV et le VHC sont considérés comme les principaux facteurs de risque de syndrome lymphoprolifératif.

Le traitement du cancer *de novo* diagnostiqué est le même que le traitement d'un cancer du même type dans la population générale. L'équipe médicale devra également adapter le traitement immunosuppresseur.

- Complications neuro-psychiques :

Ce sont les atteintes neurologiques qui sont les plus fréquentes. Elles se manifestent par des paralysies des nerfs laryngés, du plexus brachial, etc., et régressent lentement. On retrouve également des cas de crises d'épilepsie augmentées par les inhibiteurs de la calcineurine, ou des états confusionnels favorisés par un faible taux de magnésium dans le sang.

- *Récidives de la maladie sur le greffon*

- Récidives non infectieuses :

- Carcinome hépatocellulaire :

L'incidence de la récurrence varie de 6 à 56%.

Un scanner doit être réalisé six mois après la transplantation puis tous les ans lorsque la tumeur est de mauvais pronostic. Un PET (*Position Emission Tomography*)-scan peut également être effectué à un an.

Les facteurs de risque reconnus pour la récurrence sont l'invasion microvasculaire de la tumeur dans le foie natif, la faible différenciation et un taux élevé de biomarqueurs tumoraux (alpha-fœtoprotéine) avant la transplantation hépatique.

Une chimiothérapie prophylactique peut être mise en place chez les patients à haut risque de carcinome hépatocellulaire.

Une résection peut être réalisée lorsque la maladie récidive sur le greffon. Certaines études ont démontré une toxicité acceptable pour le sorafénib en post-transplantation, mais le bénéfice quant à la survie n'a pas été encore prouvé.

➤ Hépatite alcoolique :

Le taux de récurrence de rechute du patient alcoolique varie de 7 à 50%. La récurrence est corrélée à une mauvaise compliance au traitement immunosuppresseur.

Une rechute de l'alcoolisme peut être à l'origine d'une stéatose, voire même de la perte du greffon.

Les facteurs de risque de la récurrence d'alcool sont : la présence d'antécédents familiaux d'alcoolisme, des désordres dépressifs, l'absence de conjoint ou de partenaire et la période d'abstinence de consommation d'alcool avant la greffe.

➤ Hépatite auto-immune :

La récurrence d'une hépatite auto-immune varie entre 16,6 et 41%.

Dans la majorité des cas, les caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques s'améliorent après augmentation des immunosuppresseurs, notamment du tacrolimus. De plus, l'augmentation des doses de corticoïdes est nécessaire dans le traitement de la récurrence de l'hépatite auto-immune.

➤ Cirrhose biliaire primitive :

De 20 à 35 % des patients développent une rechute de cirrhose biliaire primitive à plus de dix ans après leur greffe de foie.

La biopsie du foie est le meilleur moyen diagnostique pour mettre en évidence une récurrence de cirrhose biliaire primitive.

La ciclosporine semble avoir un effet protecteur sur la récurrence de la cirrhose biliaire primitive, contrairement au tacrolimus ou au mycophénolate mofétil qui seraient associés à une récurrence précoce et plus sévère.

Par ailleurs, l'acide ursodésoxycholique semble améliorer les caractéristiques biochimiques.

➤ Cholangite sclérosante primitive :

Elle représente 10 à 27% des complications. La récurrence semble impacter la survie. En effet, une étude a démontré une survie des patients sans récurrence de 95% à cinq et dix ans.

Il existe des facteurs prédictifs de récurrence de cholangite sclérosante primitive, comme par exemple, l'âge du receveur, le sexe masculin, l'inadéquation entre les sexes du donneur et du receveur, un temps d'ischémie totale supérieur à 11 heures, une infection à CMV, l'utilisation

de corticoïdes sur une période de plus de trois mois pour une rectocolite hémorragique après transplantation hépatique et la présence d'un cholangiocarcinome avant la transplantation. Il n'existe, à ce jour, aucun traitement efficace permettant d'empêcher ou de ralentir la progression de la récurrence de la cholangite sclérosante primitive.

➤ Stéatohépatite non alcoolique ou NASH (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*) :

Le taux de récurrence est de 25%. La stéatohépatite est une surcharge du foie en graisses dont le risque est l'évolution vers la cirrhose.

Les facteurs de risque reconnus pour ce type de complication sont : un diabète post-transplantation, une obésité post-transplantation, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie.

Le diagnostic est essentiellement histologique, reposant sur la présence d'une stéatose micro- et macrovacuolaire.

Aucune étude n'a évalué le traitement de la NASH. Des contrôles du poids, du diabète et de l'hypertension sont nécessaires.

➤ Hépatite auto-immune (HAI) *de novo* :

Elle représente 1 à 3% des complications chez les adultes.

Elle correspond à l'apparition d'une hépatite auto-immune chez un patient transplanté pour une maladie non auto-immune. Les caractéristiques sont identiques à une HAI classique.

- Récurrences infectieuses concernant les cirrhoses C et B :

➤ Après une greffe pour une cirrhose due à une hépatite C :

Il peut y avoir réinfection par le virus de l'hépatite C, mais elle n'a pas d'impact sur le pronostic post-greffe, sauf si l'on détecte la présence d'ARN du virus de l'hépatite C, avant ou immédiatement après la greffe. Il peut alors y avoir récurrence de la cirrhose.

La récurrence du virus de l'hépatite C après une transplantation hépatique est presque universelle.

Les caractéristiques histologiques de la récurrence du VHC sont identiques à celles retrouvées lors d'une infection chronique (infiltrat inflammatoire mononucléé portal). La biopsie hépatique permet d'évaluer la gravité de la récurrence et sa progression. Une forme particulièrement grave de la récurrence est appelée « hépatite fibrosante cholestatique » et se manifeste surtout pendant les premiers mois suivant la transplantation, lorsque le niveau d'immunosuppression est encore élevé.

On retrouve plusieurs facteurs de risque :

- ✓ Une charge virale élevée au moment de la greffe et après celle-ci, qui est associée à une augmentation de la progression de la fibrose,
- ✓ Le sexe féminin qui est associé à une progression de la fibrose et à une perte du greffon,
- ✓ L'insulinorésistance qui est associée à une récurrence plus grave,
- ✓ Un âge du donneur de plus de 60 ans,
- ✓ L'utilisation de bolus de corticoïdes comme traitement du rejet aigu qui est associée à une récurrence du VHC plus précoce ou plus sévère.

Le traitement antiviral C est composé d'IFN pégylé et de ribavirine et doit être débuté le plus tôt possible. Cependant, il faut être vigilant quant aux effets indésirables de ces traitements et aux complications post-transplantation. La durée de traitement est de 48 semaines.

Les nouvelles thérapies antivirales C dirigées contre la protéase, la polymérase ou d'autres protéines non structurales ont montré leur efficacité pour obtenir une réponse virologique soutenue. Ces médicaments sont encore en phase d'essai. Le risque d'interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de protéase et les immunosuppresseurs est à prendre en compte.

➤ Après une greffe pour cirrhose due à une hépatite B :

La réinfection par le virus de l'hépatite B, qui se produit chez la plupart des patients VHB après transplantation, a diminué depuis la mise en place de la thérapie prophylactique comprenant immunoglobuline anti-HBs et analogue nucléosidique [Figure 24].

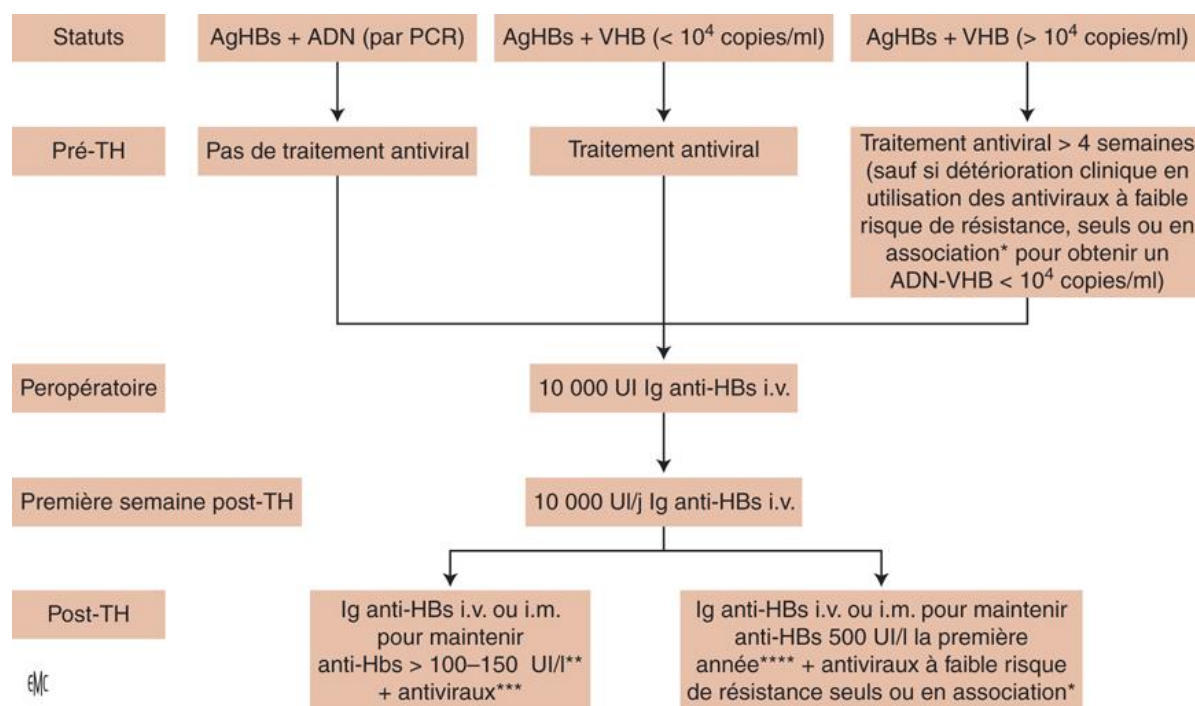


Figure 24 : Prévention de la récurrence virale B post-transplantation hépatique [57].

*Peu évalué.

** Possibilité d'arrêter les Ig anti-HBs après quelques mois ou années chez des patients sélectionnés et remplacement par antiviraux et/ou vaccination contre le virus de l'hépatite B.

*** En cas de cirrhose B, sont recommandés les Ig anti-HBs plus des antiviraux et, en cas de cirrhose δ ou d'hépatite fulminante, sont recommandées les Ig anti-HBs seules.

**** Hautes doses d'Ig anti-HBs nécessaires durant les premiers mois post-transplantation pour les patients à haut risque - des doses plus faibles ou un arrêt des Ig doivent cependant être évalués à long terme.

Une charge virale détectable au moment de la transplantation est le plus important des facteurs de risque de récurrence du virus de l'hépatite B. On retrouve également un âge du receveur supérieur à 60 ans, la présence du carcinome hépatocellulaire pré-greffe, la récurrence de carcinome hépatocellulaire, la chimiothérapie systémique pré- et post-greffe.

b) Complications chirurgicales

Ce type de complications représente 5 à 30% des complications, aussi bien en phase précoce (dans les trois premiers mois suivant la transplantation) qu'en phase tardive (après trois mois).

- Complications biliaires :

Les complications biliaires, leurs causes et leur prise en charge sont présentées dans le tableau suivant :

	Incidence	Causes	Présentations	Prise en charge (au cas par cas après un diagnostic lésionnel précis)
Sténose anastomotique	1-18%	-Ischémique (thrombose de l'artère hépatique) -Cicatrisation fibreuse due à une mauvaise technique -Fistule biliaire	-Asymptomatique -Angiocholite -Dysfonction du greffon	-Dilatation et prothèse par voie percutanée ou cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique -Réparation biliaire
Sténose non-anastomotique (dans les six premiers mois suivant la transplantation)	5-10%	-Ischémique (thrombose de l'artère hépatique) -Immunologique -Durée d'ischémie froide prolongée	-Angiocholite -Bilome -Abscess -Dysfonction du greffon	-Traitement endoscopique -Hépectomie -Retransplantation
Calculs	5%	-Sténose -Infection	-Asymptomatique -Angiocholite associant fièvre et cholestase -Dysfonction du greffon	-Extraction par cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique -Extraction chirurgicale

Tableau 3 : Complications biliaires après transplantation hépatique [57].

- *Complications artérielles :*

Parmi ces complications, on retrouve les anévrysmes, thromboses et sténoses de l'artère hépatique. Elles concernent moins de 5 % des patients [Tableau 3]. Malgré leur faible incidence, elles sont associées à une morbidité importante et peuvent parfois amener à une retransplantation.

	Incidence	Causes	Présentations	Prise en charge
Thrombose de l'artère hépatique	1-5%	-Etat prothrombotique -Rejet sévère	-Asymptomatique (50%) -Cholangite ischémique	Variable, de la simple surveillance à la retransplantation
Anévrysme de l'artère hépatique	1%	-Reconstruction artérielle -Infection fongique de l'anastomose -Biopsie hépatique -Prothèse artérielle	-Choc hémorragique -Obstacle biliaire -Dysfonction du greffon	-Embolisation -Ligature/ excision chirurgicale
Sténose de l'artère hépatique	2-4%	-Problème technique -Mauvaise cicatrisation	-Asymptomatique -Dysfonction du greffon -Cholangite ischémique	-Angioplastie/ prothèse -Réparation chirurgicale -Re-transplantation

Tableau 4 : Complications artérielles après transplantation hépatique [57].

- *Complications veineuses :*

Les complications veineuses, leurs causes et leur prise en charge sont présentées dans le tableau suivant :

	Incidence	Causes	Présentations	Prise en charge
Thrombose et sténose de la veine porte	2-3%	-Problème technique -Splénectomie	-Asymptomatique -Hypertension portale -Ascite	-Veinoplastie/ prothèse -Réparation chirurgicale -Re-transplantation
Thrombose et sténose des veines sus-hépatiques	1-5%	-Hyperplasie intinale	-Ascite -Œdème des membres inférieurs	-Angioplastie/ prothèse -Réparation chirurgicale

Tableau 5 : Complications veineuses après transplantation hépatique [57].

- *Hémorragie post-opératoire :*

Il s'agit d'une fuite anastomotique, ou, pour les foies partiels, d'une hémorragie sur la tranche de section.

Le diagnostic se fait devant un épisode de collapsus, une chute de l'hématocrite, la découverte d'une collection échogène, ou par extériorisation au niveau des drains.

Les hémorragies digestives par ulcère peuvent également s'observer. Ce dernier est notamment favorisé par la corticothérapie, par un éventuel sepsis et par le stress auquel sont soumis les patients.

c) Non-fonction du greffon

C'est une complication de plus en plus rare. Elle représente environ 10% des complications.

L'absence de reprise de la fonction d'un greffon peut provenir du donneur, à cause d'une instabilité hémodynamique prolongée, ou d'une mauvaise conservation (modalités, durée).

Ce type de complication apparaît dès la phase de revascularisation par la survenue d'une coagulopathie de consommation ou d'une fibrinolyse, la persistance d'une acidose qui ne se corrige pas et d'une hyperkaliémie, mais également d'une hyperglycémie ou d'une hypercalcémie.

Le seul traitement est la regreffe.

PARTIE II : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA DÉLIVRANCE ET LES CONSEILS ASSOCIÉS AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTÉ HÉPATIQUE

La transplantation hépatique n'est pas un acte à négliger. Le patient et sa famille doivent être informés de ses contraintes, risques, résultats et des événements pouvant apparaître à court et à long terme. De plus, les traitements immunosuppresseurs mis en place après la greffe doivent également faire l'objet d'une information de la part des médecins et du pharmacien d'officine.

Le pharmacien d'officine doit notamment informer le patient sur :

- Les objectifs du traitement immunosuppresseur afin que le patient l'accepte plus facilement et l'observe au mieux. En effet, une bonne observance est capitale pour éviter un phénomène de rejet.
- Les modalités d'administration (nombre et moment de prises, précautions d'emploi, etc.).
- Les modalités de surveillance des traitements ainsi que les résultats attendus, puisque la plupart des traitements immunosuppresseurs nécessitent un suivi.
- La nécessité de consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre tout médicament non prescrit.

II.1) Le patient transplanté hépatique

II.1.1/ Critères de bonne réponse à la transplantation hépatique

Une transplantation hépatique évolue favorablement lorsque qu'il y a une reprise correcte et rapide de la fonction biliaire. Celle-ci est appréciée grâce au débit biliaire du drain de Kehr [60]. Celui-ci est placé, lors d'une intervention chirurgicale, au niveau de la voie biliaire principale qui draine normalement la bile de la vésicule biliaire vers l'intestin grêle. Il permet de dériver vers l'extérieur du corps la bile, qui est recueillie dans un collecteur. Ceci permet à la voie biliaire principale, encore fragile, de reprendre progressivement ses fonctions et de surveiller l'aspect et la quantité de bile [61]. Comme vu précédemment, la bile est un liquide jaune clair, limpide légèrement visqueux, à pH neutre ou légèrement alcalin et dont la sécrétion moyenne est de 0,5 à 0,7 L/jour.

Par ailleurs, ce drain permet également de réaliser une cholangiographie, après injection d'un produit de contraste, pour vérifier l'absence de calcul [58][59].

Le retour à la normale des cofacteurs de la coagulation, des taux sanguins de transaminases et de bilirubine, sont également de très bons critères de viabilité du greffon [58][59].

Les normes de ces paramètres sont indiquées dans le tableau suivant :

Paramètres biologiques		Normes
Transaminases	ALAT (ALanine AminoTransférase)	< 40 UI/L
	ASAT (ASpartate AminoTransférase)	< 40 UI/L
Bilirubines	Totale	< 10 mg/L / < 17 µmol/L
	Libre	< 7 mg/L / < 2 µmol/L
	Conjugée	< 3 mg/L / < 5 µmol/L
Cofacteurs de la coagulation	TP (Taux de prothrombine)	80-100 %
	INR	1
	TCA (Temps de Céphaline Activée)	24-41 secondes
	TS (Temps de Saignement)	2-4 minutes (technique de Duke)
		3-6 minutes (technique d'Ivy)
	Fibrinogène	2-4 g/L
	D-dimères	< 500 µg/L
	Anti-Xa	0,2-0,5 UI/mL

Tableau 6 : Normes biologiques [62].

UI/L : Unité Internationale par litre, mg/L : milligrammes par litre, µmol/L : micromoles par litre, g/L : grammes par litre, µg/L : microgrammes par litre

II.1.2/ Un patient polymédiqué

Les protocoles d'immunosuppression (développés plus loin) sont variables en fonction de l'état physiopathologique et l'immunisation du patient, l'efficacité et la tolérance du traitement, mais également des habitudes des centres de greffe. Ils comprennent généralement plusieurs médicaments immunosuppresseurs ayant des mécanismes d'action différents, afin d'obtenir une meilleure efficacité.

Cependant, cette polymédication peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses qui seront développées plus loin.

II.1.3/ Un patient immunodéprimé

Les traitements immunosuppresseurs ont pour but de prévenir le phénomène de rejet et d'augmenter la durée de vie du greffon. Le traitement doit être maintenu pendant toute la durée de vie du greffon.

Les immunosuppresseurs actuels n'étant pas spécifiques du greffon, ils abaissent donc les défenses immunitaires du receveur. Les complications liées à cette immunosuppression, outre les effets indésirables, sont d'ordre infectieux et tumoral.

Lors d'une demande de conseil à l'officine, le pharmacien ne doit donc jamais omettre qu'un patient transplanté hépatique sous immunosuppresseurs est un patient immunodéprimé.

II.1.4/ Un patient insuffisant hépatique

On parle d'insuffisance hépatique lorsque le foie a des difficultés à assurer toutes ses fonctions (métabolisme, détoxification, etc.).

À l'état normal, le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des nutriments, et l'intégrité des fonctions hépatiques est nécessaire au maintien de l'état nutritionnel [63].

Au cours de l'insuffisance hépatique, une dénutrition, notamment due à une alimentation défectueuse, une malabsorption, et des anomalies du métabolisme des nutriments, peut apparaître [64].

- Métabolisme protéique : Le foie joue un rôle dans l'uréogénèse, la synthèse de protéines plasmatiques et de protéines de structure, et la redistribution postprandiale des acides aminés vers les tissus périphériques.

Au cours de l'insuffisance hépatique, une baisse de la synthèse de l'urée est retrouvée. Elle est due à une diminution de l'activité des enzymes du cycle de l'urée, à la réduction de la masse hépatique fonctionnelle et aux perturbations hémodynamiques. Cette diminution de l'uréogénèse entraîne l'apparition d'une hyper-ammoniémie et d'une hyper-aminoacidémie.

On retrouve également un hyper-catabolisme protéique visant à alimenter la néoglucogénèse. Ces anomalies peuvent entraîner d'importantes perturbations fonctionnelles et alimentaires.

- Métabolisme glucidique [63] : En cas d'insuffisance hépatique, on observe une insulino-résistance, caractérisée par une hausse de l'insulinémie basale et une réponse anormale à la charge glucidique, et qui affecte la synthèse de glycogène. Elle concerne principalement les tissus périphériques (musculaire et adipocytaire).

On observe également une intolérance au glucose et une diminution de son absorption par les tissus périphériques. La concentration sanguine en glucagon est, elle aussi augmentée, et contribue à l'insulino-résistance.

Un diabète proprement dit est observé dans 10% des cas.

- Métabolisme lipidique [63] : Les troubles du métabolisme du glucose entraînent des anomalies dans l'utilisation des substrats énergétiques, et notamment une lipolyse importante. Celle-ci a pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres et du glycérol.

Par ailleurs, après une greffe de foie, on observe fréquemment une diminution de la filtration glomérulaire de 30 à 40% par rapport à la valeur avant la transplantation [47][65]. De plus, une insuffisance rénale modérée (créatininémie supérieure à 125 $\mu\text{mol/L}$ pendant au moins six mois) a été observée chez 78% des patients transplantés hépatiques dont la survie est supérieure à cinq ans. L'apparition d'une insuffisance rénale après la transplantation hépatique diminue la survie du patient.

Un suivi thérapeutique régulier sera donc essentiel pour stabiliser la fonction rénale des patients transplantés hépatiques.

De plus, l'hypertension artérielle est fréquente après une transplantation hépatique et sa prévalence d'autant plus élevée avec le temps : 29% à trois mois et 46% à cinq ans [47].

Plusieurs éléments peuvent être à l'origine de cette hypertension :

- L'existence d'une néphropathie chronique,
- Mais aussi certains médicaments immunosuppresseurs. Il faudra donc effectuer une surveillance régulière de la tension artérielle chez le patient transplanté hépatique, et éventuellement effectuer des changements de molécules immunosuppressives ou utiliser des anti-hypertenseurs.

Le foie est également un acteur essentiel dans la régulation de l'hémostase [66]. En effet, il participe à la synthèse de facteurs et inhibiteurs de la coagulation, de protéines de la fibrinolyse. Il permet également l'épuration des enzymes pro-coagulantes ou pro-fibrinolytiques, et joue un rôle de protection de l'organisme contre les hémorragies ou une activation trop importante de la coagulation.

L'hémostase est généralement perturbée au cours des maladies hépatiques. On retrouve notamment une baisse du taux des protéines de la coagulation, avec, ou non, une thrombopénie, un dysfonctionnement plaquettaire et une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante. Certains médicaments, comme les immunosuppresseurs, génèrent notamment des thrombocytopénies, et peuvent alors aggraver les troubles de la coagulation déjà présents. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance des thrombocytes et des paramètres de la coagulation au cours de ces traitements, mais également de surveiller l'apparition d'hémorragies ou d'ecchymoses.

Enfin, en cas d'insuffisance hépatique, on observe :

- une diminution du métabolisme des médicaments due à une diminution de la synthèse enzymatique et donc une augmentation de la demi-vie d'élimination,
- et une diminution de la synthèse des protéines plasmatiques, ce qui entraîne une diminution de la fixation du médicament à ces protéines et donc une augmentation de sa fraction libre et donc active.

Tout ceci a pour conséquence une augmentation des concentrations maximales des médicaments, et particulièrement ceux à index thérapeutique étroit, et donc une augmentation de leur toxicité [67][68].

Il faudra donc être vigilant quant à l'utilisation des médicaments chez le patient transplanté hépatique, et notamment adapter leur posologie. Le dosage des transaminases doit être pris en compte. Les taux sanguins normaux des transaminases sont compris entre 20 et 40 UI/L de sang. Si les taux sanguins d'ALAT et d'ASAT sont compris entre trois fois et huit fois la limite supérieure normale, il faut réduire la dose des médicaments métabolisés et/ou éliminés par le foie. Et si les taux sanguins d'ALAT et d'ASAT sont supérieurs à huit fois la limite supérieure normale, il ne faut pas utiliser ces médicaments.

II.2) Le patient transplanté hépatique et les traitements médicamenteux

II.2.1/ Les traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs permettent de limiter le phénomène de rejet dû à la greffe.

On distingue cinq classes d'immunosuppresseurs [Tableau 7] : [4][69]

- Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus,
 - Les inhibiteurs de la protéine mTOR ou inhibiteurs du signal de prolifération : sirolimus, évérolimus,
 - Les corticoïdes : prednisone, prednisolone et méthylprednisolone,
 - Les médicaments cytotoxiques : azathioprine, mycophénolate mofétil.
- Toutes ces molécules sont utilisées en traitement d'entretien du rejet de greffe.
- Les anticorps : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (SAL (sérum anti-lymphocytaire)), anticorps monoclonaux (OKT3), qui sont utilisés en traitement d'attaque du rejet de greffe.

Les inhibiteurs de la protéine mTOR et les anticorps monoclonaux (OKT3) ne sont pas utilisés dans les cas de transplantations hépatiques [70][71].

Principe actif	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages
Inhibiteurs de la calcineurine			
Ciclosporine	Sandimmun [®] (formulation d'origine)	Capsule	25, 50, 100 mg
		Solution buvable	100 mg/mL
		Solution injectable pour perfusion	50 mg/mL
	Néoral [®] (forme microémulsion)	Capsule	10, 25, 50, 100 mg
	de	Solution buvable	100 mg/mL
Tacrolimus	Prograf [®]	Gélule	0,5, 1, 5 mg
		Solution à diluer pour perfusion	5 mg/mL
	Advagraf [®] LP	Gélule	0,5, 1, 3, 5 mg
	Modigraf [®]	Granulé pour suspension buvable	0,2, 1 mg
Corticoïdes			
Prednisone	Cortancyl [®]	Comprimé	1, 5, 20 mg
Prednisolone	Solupred [®]	Comprimé effervescent	5, 20 mg
		Comprimé orodispersible	5, 20 mg

Méthylprednisolone	Médrol [®] Solumédrol [®]	Comprimé Lyophilisat et solution pour usage parentéral Poudre pour solution injectable	4, 16 mg 20, 40, 120 mg 500, 1 000 mg
Médicaments cytotoxiques			
Azathioprine	Imurel [®]	Comprimé Poudre pour solution injectable	25, 50 mg 50 mg
Mycophénolate mofétil	Cellcept [®]	Gélule Comprimé Suspension buvable Solution à diluer pour perfusion	250 mg 500 mg 1 g/5 mL 500 mg
Anticorps			
Immunoglobulines de lapin anti- lymphocytes humains	Globulines anti- lymphocytaires Fresenius [®]	Solution à diluer pour perfusion	20 mg

Tableau 7 : Médicaments immunosuppresseurs commercialisés en France (banque de données ANSM 2012) [69].

Mg : milligrammes, mg/mL : milligrammes par millilitre, g : grammes, mL : millilitre

Ces différentes classes d'immunosuppresseurs vont être développées dans les parties suivantes. Y seront décrits leurs mécanismes d'action, les relations structure-activité, les paramètres pharmacocinétiques, les posologies et modes d'administration, les effets secondaires, contre-indications et interactions médicamenteuses, les mises en garde et précautions d'emploi et leur utilisation lors d'une grossesse et au cours de l'allaitement.

II.2.1.1- Les inhibiteurs de la calcineurine

a) Mécanisme d'action

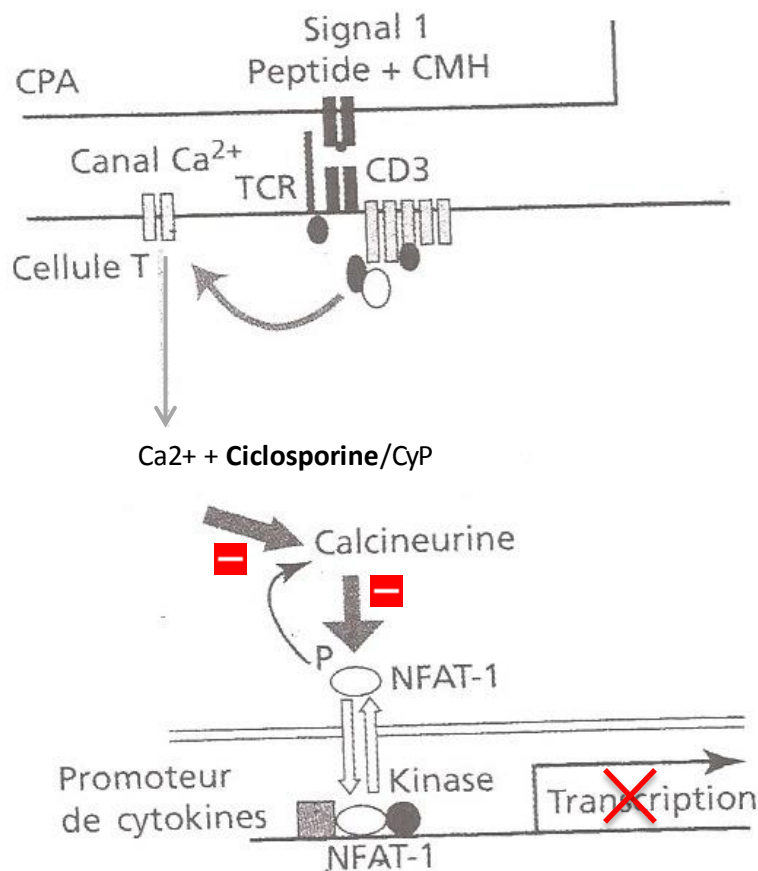
La ciclosporine :

Suite à la présentation antigénique par les molécules du CMH, il y a stimulation des lymphocytes T, aboutissant à une cascade de réactions intra-cytoplasmiques qui augmentent la concentration intracellulaire de calcium. L'association du calcium à la calmoduline entraîne l'activation de la calcineurine. La calcineurine est une sérine/thréonine phosphatase qui permet la déphosphorylation du NFAT, facteur de transcription, ce qui facilite sa translocation nucléaire. Il va alors y avoir synthèse de cytokines, et notamment d'IL 2, responsable du signal de prolifération lymphocytaire.

La ciclosporine se lie à un récepteur intracellulaire au niveau des lymphocytes, la cyclophiline (enzyme impliquée dans l'assemblage des protéines). Le complexe ciclosporine/cyclophiline nouvellement formé se fixe au calcium et inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine. Le blocage de la translocation du NFAT entraîne l'inactivation de nombreux gènes de molécules impliquées dans la prolifération des lymphocytes T (notamment IL 2, 3, 4, INF γ , c-myc, GM-CSF, le TNF- α , etc.).

La ciclosporine bloque donc les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire [Figure 13].

Par ailleurs, la ciclosporine augmente l'expression de TGF β , facteur inhibant la stimulation et la prolifération de lymphocytes T et la génération de lymphocytes T cytotoxiques par l'IL 2 [Figure 25] [53][69][72].



CyP : cyclophiline

FKBP : protéine de fixation du FK 506

NFAT : facteur nucléaire des cellules T activées

CPA : cellule présentant l'antigène

TCR : récepteur de la cellule T

Figure 25 : Mécanisme d'action de la ciclosporine [4].

Le tacrolimus :

Le tacrolimus a le même mécanisme d'action que la ciclosporine. La seule différence est qu'il ne se fixe pas à la cyclophilline mais au récepteur protéique cytosolique : FK-BP12, ce qui permet l'accumulation intracellulaire de la molécule. Le complexe tacrolimus-FK-BP12 se lie à la calcineurine et inhibe son activité catalytique. Ceci empêche la formation du complexe NFAT nucléaire, et inhibe le signal de transduction des lymphocytes T empêchant ainsi la transcription de gènes de cytokines (notamment IL 2, 3, INF γ , récepteurs de l'IL 2, etc.). Il y a alors inhibition de l'activation des lymphocytes T [Figure 26] [53][69][72].

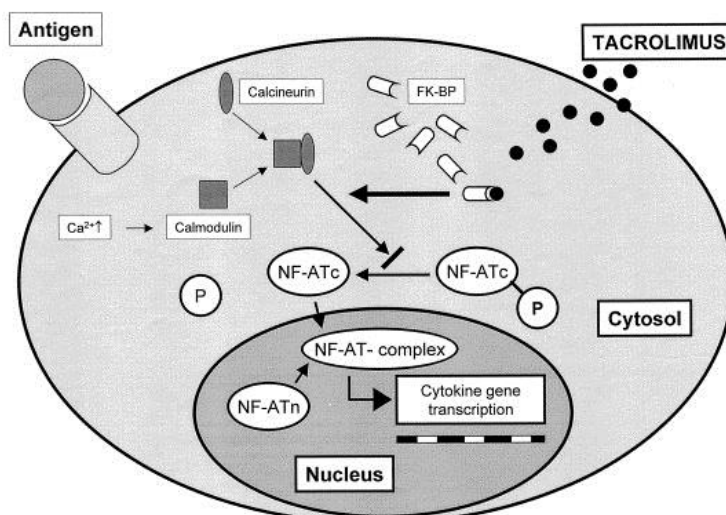


Figure 26 : Mécanismes d'action du tacrolimus [73].

b) Relation structure-activité

La ciclosporine :

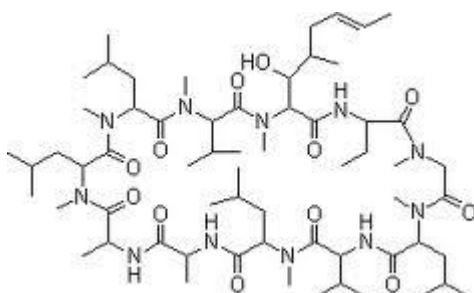


Figure 27 : Molécule de ciclosporine.

La ciclosporine est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés, dérivé du champignon *Tolypocladium inflatum gams*.

Tous les azotes de cette molécule portent soit une liaison hydrogène, soit un méthyl. Elle contient également un résidu D-aminoacide, en position 8 et l'azote méthylé, entre les aminoacides en position 9 et 10, est en configuration cis [4][69].

Le tacrolimus :

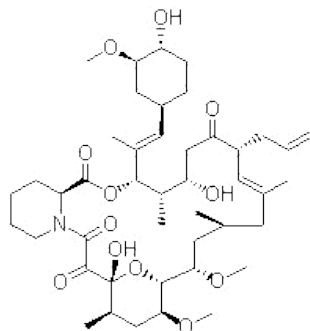


Figure 28 : Molécule de tacrolimus.

Le tacrolimus est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides. Il est extrait de la fermentation d'un bouillon de micro-organismes du sol, *Streptomyces toukubaensis*. [4][69]

c) Paramètres pharmacocinétiques

La ciclosporine : [69][74][75][76]

La biodisponibilité du Sandimmun[®] est de 30%. Celle de Néoral[®] est supérieure de 30% par rapport à Sandimmun[®]. Ceci est dû à la forme microémulsion du Néoral[®] qui permet une meilleure absorption et plus rapide.

L'alimentation, les sels biliaires et les enzymes pancréatiques ont une influence moins importante sur l'absorption de Néoral[®] que sur celle de Sandimmun[®], de par la forme micronisée de Néoral[®].

La ciclosporine est largement distribuée dans l'espace extravasculaire. Elle se répartit ainsi dans le sang : 10 à 20% dans les leucocytes, 41 à 58% dans les hématies, 33 à 47% dans le plasma, dont environ 90% liés aux protéines plasmatiques.

La ciclosporine subit un métabolisme hépatique *via* la voie du cytochrome P450 3A4. A ce jour, 25 métabolites ont été identifiés et retrouvés dans la bile, le sang, les fèces et les urines. L'activité immunosuppressive et la toxicité de ces derniers sont moins importantes que celles de la ciclosporine.

Ce métabolisme hépatique met en évidence de nombreuses interactions avec des molécules stimulant ou inhibant le cytochrome P450. En cas d'induction enzymatique, l'élimination hépatobiliaire est accélérée et les taux sanguins de ciclosporine abaissés. En revanche, les

inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 vont, quant à eux, augmenter les concentrations sanguines de la ciclosporine. Il faudra donc être vigilant lors de prescription d'autres médicaments (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) chez un patient transplanté hépatique sous ciclosporine.

La ciclosporine est également un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P.

La ciclosporine est principalement éliminée par voie biliaire. 6% de la dose est retrouvé dans les urines, et seulement 0,1% est excrété sous forme inchangée.

Le tacrolimus : [69][74][77]

La biodisponibilité du tacrolimus est de 20 à 25%. Elle est diminuée par la présence de nourriture, et en particulier après un repas riche en graisses. Le patient transplanté hépatique sous tacrolimus devra donc être vigilant quant à son régime alimentaire.

La molécule de tacrolimus est fortement métabolisée au niveau hépatique. C'est un substrat du cytochrome P450 3A4. Plusieurs métabolites en résultent : un seul présente *in vitro* une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus ; les autres métabolites ont une activité immunosuppressive faible voire nulle. De plus, un seul des métabolites inactifs est présent dans la circulation générale et à faible concentration. Les métabolites ne contribuent donc pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus.

Il faudra être vigilant lors de prescription d'autres médicaments (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) chez un patient transplanté hépatique sous tacrolimus.

Le tacrolimus est également un substrat de la glycoprotéine P.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez un sujet normal, la clairance corporelle totale moyenne du tacrolimus est de 2,25 L/heure. Chez le patient adulte transplanté hépatique, cette clairance est de 4,1 L/heure. Cette augmentation du taux de clairance après transplantation hépatique est expliquée notamment par de faibles taux d'hématocrite et de protéines qui entraînent une augmentation de la fraction libre du tacrolimus.

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures, alors que chez le sujet adulte transplanté hépatique, celle-ci est d'environ 12 heures.

Environ 2% du tacrolimus est éliminé dans les urines. Moins de 1% de la molécule est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, signifiant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire.

d) Posologies et modes d'administration

La ciclosporine :

Un traitement par ciclosporine par voie orale est mis en place d'emblée quand cela est possible, à la posologie de 6 à 15 mg/kg/jour (ajustement en fonction de l'état rénal du patient et de la ciclosporinémie) pendant un mois après la transplantation. Puis la dose d'entretien est de 2 à 8 mg/kg/jour en deux prises par jour, à douze heures d'intervalle.

Si la voie orale est impossible, il est possible de réaliser une perfusion intraveineuse continue de ciclosporine à la posologie de 3 à 5 mg/kg/jour, pendant les huit à quinze premiers jours suivant la transplantation. Le relais voie intraveineuse/voie orale est variable d'un individu à l'autre [69].

Les capsules de ciclosporine peuvent être soit avalées intactes, soit mâchées, avec un grand verre d'eau.

La solution buvable doit être diluée avec une boisson froide (chocolat, lait, cola, jus de fruit) dans un récipient en verre (éviter le plastique). Il ne faut pas la diluer dans l'eau.

Il est nécessaire de bien agiter avant absorption et enfin d'essuyer soigneusement la pipette, avec un mouchoir en papier propre, après utilisation, sans la rincer [69].

Le tacrolimus :

En transplantation hépatique, le tacrolimus est initié à la posologie de 0,075 à 0,3 mg/kg/jour en deux prises par jour (une prise par jour pour l'Advagraf® à libération prolongée), par voie orale, dans les douze heures suivant la transplantation, et pendant un mois après la transplantation.

Si la voie orale s'avère impossible, le tacrolimus peut être administré en perfusion continue sur vingt-quatre heures à la posologie de 0,01 à 0,05 mg/kg/jour.

La dose d'entretien de tacrolimus *per os* est de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour [69].

Les gélules sont à administrer à jeun, soit une heure minimum avant le repas ou deux à trois heures après celui-ci pour permettre une absorption maximale. Elles sont à avaler avec un liquide (eau de préférence) et doivent être ingérées directement après avoir été sorties de leur plaquette thermoformée.

Les granulés pour suspension buvable sont à mélanger dans de l'eau, dans un récipient ne contenant pas de PVC (PolyChlorure de Vinyle) en raison de l'incompatibilité PVC/tacrolimus.

La suspension doit être administrée immédiatement après sa préparation. Le récipient utilisé est ensuite rincé avec la même quantité d'eau et l'eau de rinçage, absorbée par le patient.

La solution à diluer pour perfusion doit être préalablement diluée dans une solution appropriée pour ensuite être administrée par perfusion intraveineuse [69].

e) Effets indésirables

De par leurs actions sur le système immunitaire, ces médicaments immunosuppresseurs ont des effets indésirables communs qui seront d'autant plus importants que les médicaments sont associés entre eux. On observe notamment :

- Un risque important de développer des infections (tuberculose, infections fongiques, etc.),
- Et une augmentation de la fréquence des cancers, notamment des lymphomes. Ce risque dépend de la dose et du nombre d'immunosuppresseurs associés entre eux [69][74].

Par ailleurs, la ciclosporine et le tacrolimus ont des effets indésirables communs, notamment : [69][74][78][83]

- Des troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, ulcères, etc.,

- Des troubles hématologiques : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose, etc.

La ciclosporine et le tacrolimus doivent être administrés avec vigilance chez les patients ayant une maladie hépatique. En effet, ces derniers générant notamment des thrombocytopénies, peuvent alors aggraver les troubles de la coagulation déjà présents chez l'insuffisant hépatique. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance des thrombocytes et des paramètres de la coagulation.

- Des troubles métaboliques : acidose, hyperglycémie, hyperlipidémie, etc.,

- Des troubles hydro-électrolytiques : hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, etc.,

- Et enfin une néphrotoxicité [47].

La cause principale d'insuffisance rénale après transplantation hépatique est la néphrotoxicité des anti-calcineurines. Elle peut avoir deux formes :

- Une forme aiguë, ou fonctionnelle, où la toxicité rénale survient quelques jours après la greffe de foie. Elle met en jeu, au niveau vasculaire, un déséquilibre entre agents vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane, radicaux libres) et agents vasodilatateurs (monoxyde d'azote, prostaglandines). Elle est caractérisée par une vasoconstriction des artérioles rénales entraînant une diminution du taux de filtration glomérulaire, une hypertension artérielle, une hyperkaliémie, une acidose tubulaire, une rétention hydrosodée et une oligurie. La néphrotoxicité aiguë est en partie dose-dépendante et réversible, surtout en période précoce.

- Et une forme chronique, ou organique, où la toxicité rénale est progressive, irréversible et touche les artérioles rénales et les tubules. Elle est également souvent associée à une hypertension artérielle.

L'hyperuricémie est fréquemment retrouvée chez les patients sous anti-calcineurines. Celle-ci peut favoriser et être favorisée par une insuffisance rénale. Un traitement par allopurinol permet de normaliser l'uricémie et d'améliorer la fonction rénale.

Un suivi thérapeutique régulier sera essentiel afin de stabiliser la fonction rénale des patients transplantés hépatiques. Si l'on retrouve une insuffisance rénale après la transplantation, un changement de traitement immunosuppresseur pourra être envisagé pour améliorer la fonction rénale, et notamment l'introduction du mycophénolate mofétil afin de réduire voire de stopper les anti-calcineurines.

Une transplantation rénale est également possible en cas d'insuffisance rénale terminale.

Chacune de ces deux molécules a également ses propres effets secondaires :

La ciclosporine : [69][74][78][82]

Les effets indésirables de la ciclosporine sont :

- Une hypertension artérielle [47]. L'hypertension artérielle est fréquente après une transplantation hépatique. Celle-ci peut avoir plusieurs origines et notamment une origine

médicamenteuse, comme avec la ciclosporine. Cette dernière entraînerait notamment une vasoconstriction des artéioles rénales et par conséquent, une réduction de la filtration glomérulaire et une rétention sodée, à l'origine de l'hypertension artérielle.

- Une hypertrophie gingivale,
- Des troubles neurologiques : tremblements des extrémités, paresthésies, crampes musculaires, convulsions,
- De rares troubles hépatiques,
- Divers : œdème du visage, pilosité excessive.

Il est donc nécessaire pour le patient :

- D'effectuer des contrôles réguliers de la ciclosporinémie, de la créatininémie, de la pression artérielle, de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques.

- Si on observe un dysfonctionnement rénal ou hépatique, il faudra ajuster les posologies.

- Si on observe une hypertension artérielle, il est possible de remplacer la ciclosporine par le tacrolimus ou le mycophénolate mofétil, ce dernier permettant également d'améliorer la fonction rénale. Il est également possible d'utiliser, chez le patient transplanté hépatique sous ciclosporine, et sujet à une hypertension artérielle, des inhibiteurs calciques (félodipine, amlodipine) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne présentant pas d'interactions médicamenteuses avec la ciclosporine.

- En cas de survenue de crises convulsives, des médicaments anticonvulsivants pourront être utilisés.

- Et d'avoir une bonne hygiène buccale pour éviter le phénomène d'hypertrophie gingivale.

Le tacrolimus : [69][74][78][82]

Les principaux effets indésirables du tacrolimus sont :

- Troubles neurologiques : tremblements, céphalées, convulsions, encéphalopathies, psychose, etc.,
- Troubles cardiaques : coronaropathies ischémiques, tachycardie, cardiomyopathie, etc.,
- Affections hépatobiliaires,
- Affections respiratoires : dyspnée, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales, insuffisance respiratoire, affections des voies respiratoires, asthme, etc.,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, alopecie, acné, photosensibilité,
- Divers : Réactions allergiques et anaphylactoïdes, affections endocriniennes, affections oculaires, affections de l'oreille, affections vasculaires, affections musculo-squelettiques

Il est donc nécessaire pour le patient :

- D'effectuer des contrôles réguliers de la pression artérielle, ECG, bilans neurologique et visuel, électrolytes (surtout potassium), fonctions hépatique et rénale, paramètres hématologiques, hémostase et dosage des protéines plasmatiques.

- S'il y a survenue d'une insuffisance rénale, de troubles neurologiques ou hématologiques ou apparition de troubles hépatiques, il y aura ajustement des posologies.
 - Si on se retrouve devant une hypertension modérée, il y aura diminution des posologies associée ou non à un traitement anti-hypertenseur approprié.
 - Et d'effectuer un contrôle régulier de la glycémie à jeun, et mettre en place des mesures hygiéno-diététiques permettant de contrôler les hyperglycémies modérées.
- La survenue d'un diabète justifie la mise en place d'une insulinothérapie.

f) Contre-indications

La ciclosporine et le tacrolimus sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à ces molécules ou l'un des excipients des différentes spécialités [82].

La ciclosporine : [69][82]

La ciclosporine est contre-indiquée en cas :

- D'insuffisance rénale ou hépatique,
- D'antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives,
- De polyarthrite rhumatoïde,
- D'hypertension artérielle mal contrôlée,
- Et d'infections mal contrôlées.

Le tacrolimus : [69][82]

Le tacrolimus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au tacrolimus ou autres macrolides, à l'huile de ricin hydrogénée polyéthylénée (pour la forme parentérale) ou à l'un des composants des gélules.

g) Interactions médicamenteuses

On retrouve des interactions : [78]

- Pharmacocinétiques :

En effet, les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) sont métabolisés au niveau hépatique et intestinal par le cytochrome P450 3A4, couplé à un transporteur d'efflux, la glycoprotéine P qui permet leur rejet dans la lumière intestinale.

Les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 vont donc augmenter les concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine. L'inhibition enzymatique est un processus rapide (vingt-quatre heures). Les effets de cette inhibition apparaissent trois à cinq jours après introduction de l'inhibiteur enzymatique. Parmi ces inhibiteurs enzymatiques, on retrouve :

- Les macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, roxithromycine, etc.),

- Les antiprotéases (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, etc.),
- Les antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, etc.),
- Les antagonistes calciques (nicardipine, diltiazem, vérapamil, etc.),
- L'amiodarone,
- La méthylprednisolone,
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole), le danazol, la quinupristine dalfopristine, la pristinaquine et le stiripentol,
- Et le jus de pamplemousse. En effet, certaines substances présentes dans le pamplemousse (la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine) sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 qui entrent en compétition avec celui-ci. Ceci entraîne une augmentation de l'absorption intestinale des médicaments substrats du cytochrome P450 3A4, et donc une majoration des effets indésirables [79].

Les inducteurs enzymatiques vont, quant à eux, diminuer les concentrations sériques de ciclosporine et de tacrolimus.

L'induction enzymatique est un processus progressif. Selon l'inducteur, le premier effet de l'induction enzymatique commence trois à sept jours après son introduction. Parmi les inducteurs enzymatiques, on retrouve :

- Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, etc.),
- La rifampicine, la rifabutine, l'éfavirenz ou la névirapine,
- Et les millepertuis (*Hypericum perforatum*). En effet, cette plante se comporte comme un inducteur enzymatique puissant du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P. Ceci entraîne une diminution des concentrations sanguines et de l'activité immunosuppressive de la ciclosporine, et donc un risque de rejet de greffe [80].

Il est donc nécessaire d'adapter les posologies de ciclosporine ou de tacrolimus avant d'introduire un inhibiteur ou un inducteur enzymatique et à l'arrêt de ceux-ci, et d'effectuer des contrôles de concentrations sanguines de ciclosporine et de tacrolimus.

Par ailleurs, les inhibiteurs de la calcineurine sont également des substrats de la glycoprotéine P, protéine intervenant dans le passage transcellulaire des médicaments [81]. Leur biodisponibilité peut donc être modifiée par les substances qui interagissent avec cette glycoprotéine.

L'orlistat, l'octréotide, le lanréotide, etc., diminuent la biodisponibilité (baisse de l'absorption intestinale) de la ciclosporine et du tacrolimus.

Par ailleurs, la ciclosporine diminue le métabolisme hépatique des hypocholestérolémiants (atorvastatine, simvastatine, etc.).

- Pharmacodynamique :

Il s'agit principalement d'une synergie d'effets indésirables :

- Néphrotoxicité avec les aminosides, l'amphotéricine B, les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens), le méthotrexate ou les diurétiques thiazidiques,

- Effets immunosuppresseurs avec l'azathioprine, les substances cytotoxiques, les globulines anti-lymphocytaires, etc.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent également exacerber certains effets indésirables :

- Gingivopathie hypertrophique avec la nifédipine,
- Hyperkaliémie avec les diurétiques épargneurs de potassium,
- Effets indésirables neuromusculaires avec la colchicine,
- Réduction de la tolérance aux glucides et manifestations cutanées au long cours avec les corticoïdes.

Par ailleurs, les immunosuppresseurs peuvent, avec les vaccins vivants atténués, affecter la réponse à la vaccination et la rendre moins efficace.

h) Mises en garde et précautions d'emploi

Du fait d'un risque important de survenue de cancer cutané, le patient traité par ciclosporine ou tacrolimus ne doit pas s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection, ou être traité, en même temps, par puvathérapie ou irradiation UVB (Ultra-Violet B).

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

Il est nécessaire d'éviter tout apport supplémentaire en potassium (y compris alimentaire) chez les patients traités par ces deux molécules [69][82].

La ciclosporine : [69][82]

Lors de la mise en place d'un traitement par ciclosporine, il faut :

- Effectuer un dosage de la créatininémie avant la mise en place du traitement,
- Surveiller la tension artérielle, la bilirubinémie et les concentrations sanguines des enzymes hépatiques pendant toute la durée du traitement,
- Utiliser des doses réduites d'immunosuppresseurs en cas d'association entre eux, pour éviter un éventuel risque d'infection et de syndrome lymphoprolifératifs dus à la majoration de l'immunosuppression.

Une surveillance de la ciclosporinémie doit également être réalisée, de par :

- L'existence d'une variabilité inter- et intra-individuelle importante de la pharmacocinétique de la ciclosporine,
- L'existence d'une relation entre ciclosporinémie et néphrotoxicité,
- Son index thérapeutique étroit,
- Et la présence d'éventuelles interactions médicamenteuses pouvant conduire à une modification de cette concentration sanguine en ciclosporine.

Le suivi thérapeutique peut être basé sur :

- Les concentrations sanguines résiduelles (C0) : en transplantation hépatique les C0 préconisées sont de 250 à 350 µg/mL en début de traitement, puis de 100 à 200 µg/mL après trois mois à un an de traitement.
- Ou la concentration sanguine deux heures après la prise de ciclosporine (C2) : en transplantation hépatique, la fourchette thérapeutique du C2 est de : [83]
 - 800 à 1200 µg/L pendant les six premiers mois après la greffe,
 - 640 à 960 µg/L entre six mois et un an après la transplantation,
 - Et de 480 à 720 µg/L après plus d'un an après la greffe.

Les posologies de ciclosporine seront adaptées en fonction des valeurs de ciclosporinémie.

Enfin, lors d'un changement de formulation de ciclosporine, il est nécessaire de réaliser un suivi de la ciclosporinémie, de la créatininémie et de la tension artérielle.

Le tacrolimus : [69][82]

Au cours de la période suivant immédiatement la transplantation, il est important de surveiller la pression artérielle, la glycémie à jeun, les fonctions hépatiques et rénales, les paramètres hématologiques, et d'effectuer des ECG, un bilan neurologique et visuel, des dosages des électrolytes (en particulier le potassium) et des protéines plasmatiques.

En cas de modification importante de l'un de ces paramètres, les posologies devront être ajustées.

De plus, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent également être surveillées à raison de :

- Une fois par jour au cours de la première semaine de traitement,
- Puis une fois par semaine pendant le premier mois de traitement,
- Et enfin une fois par mois au cours du traitement d'entretien.

La concentration sanguine de tacrolimus doit être vérifiée lors de modification de posologie ou du protocole d'immunosuppression ou en cas d'administration simultanée de médicaments pouvant interagir avec le tacrolimus.

Au cours d'épisodes de diarrhée, la concentration sanguine de tacrolimus peut varier, d'où la nécessité de surveiller cette concentration sanguine lors de ces épisodes.

Le tacrolimus à libération prolongée est déconseillé chez les enfants de moins de 18 ans.

Des erreurs médicamenteuses (notamment de substitution) sont observées et peuvent engendrer des effets indésirables graves, notamment le rejet du greffon. Il est donc préférable que le patient soit maintenu sous une même formulation de tacrolimus avec la posologie quotidienne correspondante.

La formulation ou la posologie ne doivent être modifiées que sous la surveillance étroite d'un spécialiste en transplantation.

i) Grossesse et allaitement

Selon les données du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), si le traitement par ciclosporine ou tacrolimus est nécessaire à l'équilibre maternel, il n'est pas nécessaire de l'arrêter ou de le modifier en vue d'une grossesse. Ces deux molécules peuvent être utilisées à tout moment de la grossesse après avis du prescripteur.

Cependant il existe un risque important d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) dû à l'effet immunosuppresseur des traitements.

De plus, les intervenants prenant en charge le nouveau-né lors de l'accouchement devront être prévenus si le traitement est poursuivi jusque-là. En effet, des effets néonataux ont parfois été observés :

- Lorsque la ciclosporine est associée à l'azathioprine, une atteinte réversible des lymphocytes B ou T, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin,
- Des troubles de la fonction rénale et/ou des hyperkaliémies et un retard de croissance intra-utérin avec le tacrolimus.

Si l'on découvre une grossesse chez une patiente traitée par ciclosporine ou tacrolimus, il sera nécessaire de rassurer la patiente quant au risque malformatif de ces molécules. En effet, de nombreuses données publiées concernant des femmes enceintes exposées à ces molécules n'ont révélé, à ce jour, aucun effet malformatif particulier chez le fœtus. Il faudra néanmoins réévaluer la nécessité de poursuivre les traitements [84][85].

Le traitement par ciclosporine ou tacrolimus est possible chez la femme allaitante, si l'enfant n'est pas prématuré et sous surveillance clinique et biologique. En effet, l'enfant ingère moins de 1% de la dose maternelle de ciclosporine via le lait, et aucun effet indésirable n'a, à ce jour, été rapporté chez les enfants allaités par une mère sous ciclosporine.

- La quantité de 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine) absorbée dans le lait par l'enfant est très faible (moins de 0,6% de la dose maternelle). Toutefois, en cas d'allaitement, il faudra être vigilant et ne pas omettre les effets de l'azathioprine (immunosuppression, effets indésirables hématologiques, effets mutagènes, etc.) lors du suivi de l'enfant [84][85].

Ci-joint en annexes 1, 2 et 3, des fiches résumées d'informations au patient concernant les inhibiteurs de la calcineurine.

II.2.1.2- Les corticoïdes

a) Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes sont des agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes. Ils se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique dont le gène est situé sur le chromosome 5q31-32. La fixation du glucocorticoïde sur son récepteur entraîne une dissociation de molécules chaperons de ce récepteur [53][69][72][86].

Les glucocorticoïdes peuvent agir :

- Directement sur la transcription [Figure 29] : Il y a interaction du complexe glucocorticoïde-récepteur avec l'ADN, au niveau de sites accepteurs : les GRE (*Glucocorticoids Responsive Elements*), ce qui permet l'activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1, IL 10, protéine IκB).

Il peut se produire une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription via un site de liaison négatif : nGRE.

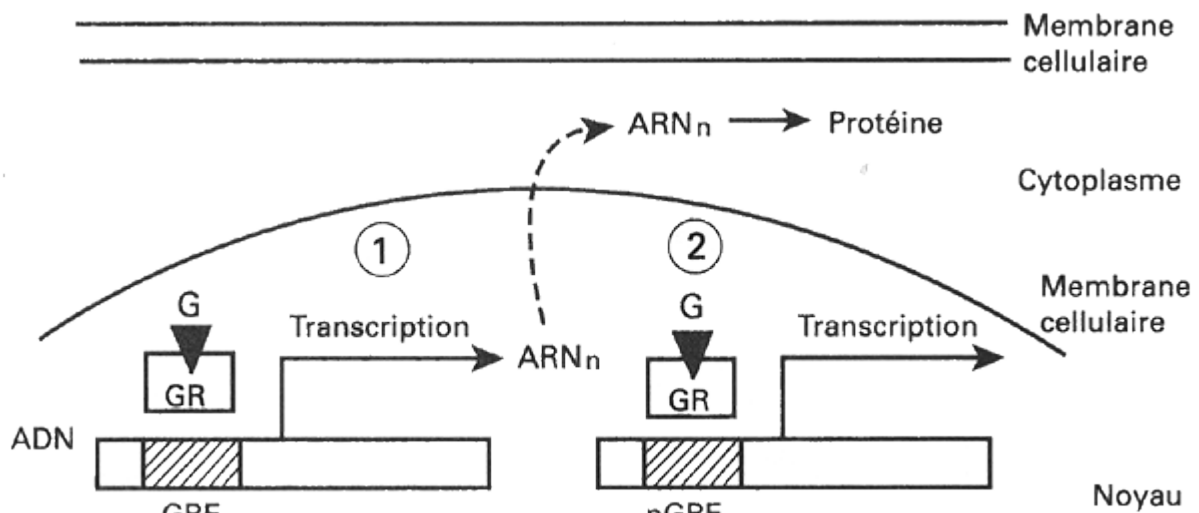


Figure 29 : Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif [87].

- Indirectement sur la transcription : Le contrôle de l'expression de gènes de l'inflammation (cytokines, etc.) par les corticoïdes n'est pas lié à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec des facteurs de transcription, dont AP-1, NF-κB et NF-IL6. L'interaction entre le complexe corticoïde-récepteur et ces facteurs de transcription est responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

Dans le cytoplasme, NF-κB est inactivé par la liaison à la protéine IκB. Le relargage de cette dernière permet l'activation de NF-κB et son passage dans le noyau, permettant ainsi l'activation de la transcription et la production des protéines de l'inflammation.

AP-1, constitué d'un dimère comprenant les sous-unités Fos et Jun, passe également dans le noyau pour activer la transcription [Figure 30].



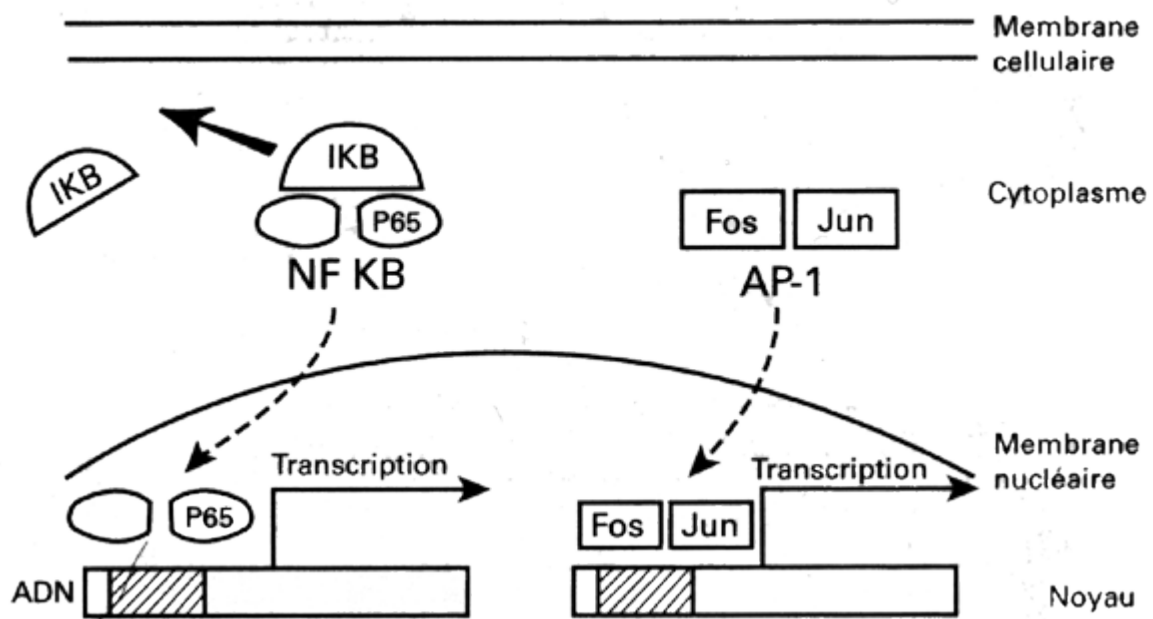


Figure 30 : Action transcriptionnelle indirecte : activation des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 [87].

Les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice sur la transcription des protéines de l'inflammation. Pour cela, le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec la sous-unité p65 de NF-κB et la sous-unité Jun de AP-1, dans le noyau, entraînant l'inhibition de l'action transcriptionnelle des deux facteurs de transcription NF-κB et AP-1.

Le complexe glucocorticoïde-récepteur est également à l'origine d'une augmentation de la synthèse d'IκB, favorisant l'inactivation de NF-κB [Figure 31].

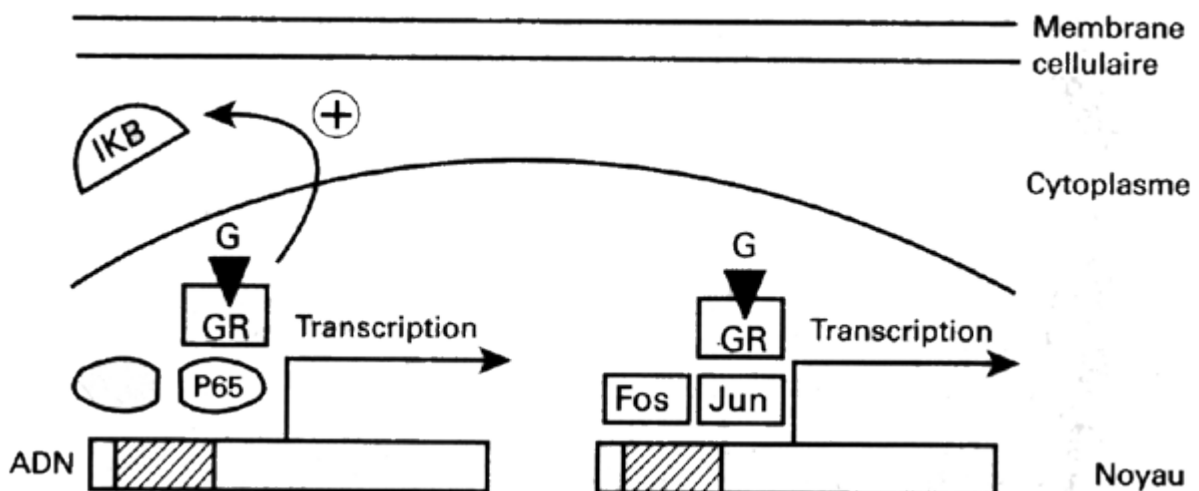


Figure 31 : Action transcriptionnelle indirecte : inhibition des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 [87].

Enfin, quand le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit par l'IL-6 (NF-IL 6), cela entraîne une activation de son effet transcriptionnel. [Figure 32]

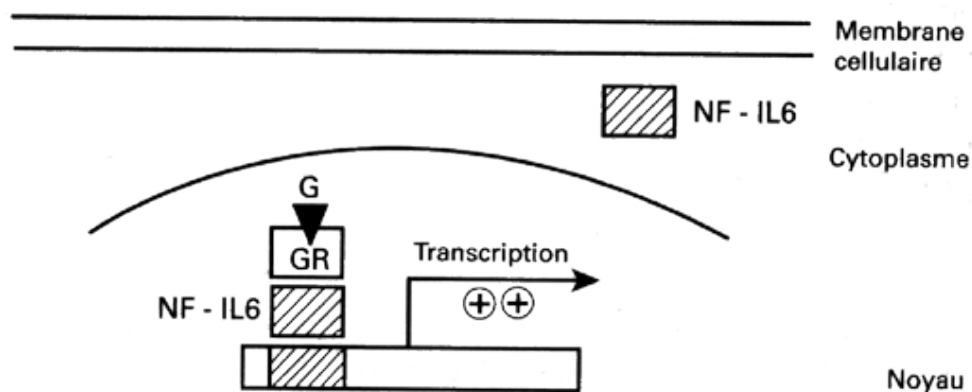


Figure 32 : Action transcriptionnelle indirecte : activation du facteur de transcription NF-IL6 [87].

- Sur la structure chromosomique : Les glucocorticoïdes modifieraient la structure de la chromatine en désacétylant les histones. Ceci entraîne le resserrement de l'ADN et donc diminue l'accès des facteurs de transcription au niveau des sites de fixation et inhibe l'expression des gènes concernés.

Les corticoïdes ont donc une activité anti-inflammatoire et des effets anti-adhésion pouvant contribuer à l'immunosuppression.

b) Relation structure activité

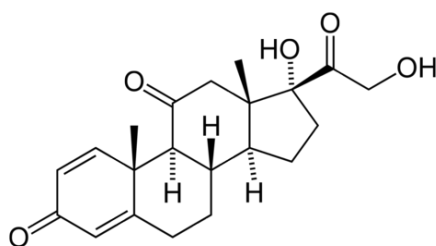


Figure 33 : Molécule de prednisone.

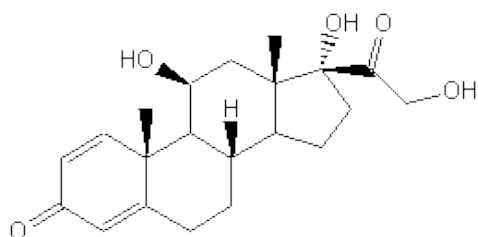


Figure 34 : Molécule de prednisolone.

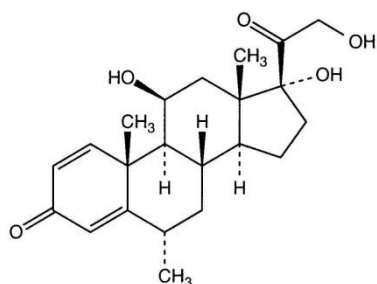


Figure 35 : Molécule de méthylprednisolone.

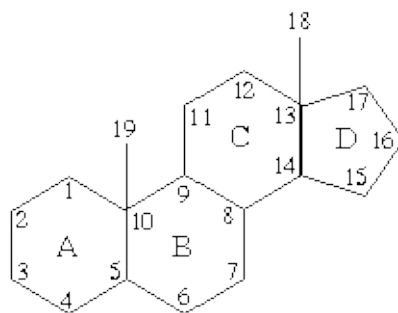


Figure 36 : Noyau prégnane.

Les glucocorticoïdes utilisés en transplantation sont des dérivés de synthèse dont la structure est basée sur un noyau prégnane [Figure 36] dans lequel sont introduites :

- Des fonctions responsables de l'activité biologique, notamment les fonctions cétone en position 3 et 20, la double liaison en position 4-5 sur le cycle A et la fonction hydroxy en position 11 (prednisolone et méthylprednisolone),
- Et des fonctions responsables de l'activité anti-inflammatoire, comme la double liaison en position 1-2 du cycle A, le groupement méthyl en position 6 (méthylprednisolone) et les groupements hydroxy en position 17 et 21.

La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont les plus utilisées [4][69][86].

c) Paramètres pharmacocinétiques

Les corticoïdes sont rapidement absorbés (une à cinq heures) [69][74][88].

Ils se fixent de façon variable aux protéines plasmatiques en fonction du corticoïde. La prednisolone a une faible affinité pour l'albumine et une forte affinité pour la transcortine, tandis que la prednisone se fixe fortement à l'albumine [69][74][88].

Les corticoïdes subissent un métabolisme hépatique. La prednisolone, métabolite actif de la prednisone, est formée *in vivo* par l'enzyme 11- β -hydroxydéshydrogénase. Une fois formée, la prednisolone est métabolisée par le cytochrome P450 3A4.

Il faudra donc être vigilant lors de prescription de corticoïdes chez le patient transplanté hépatique, chez qui l'insuffisance hépatique peut entraîner un défaut de métabolisme des corticoïdes, mais également en cas de prescription d'autres médicaments (inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) chez ces patients transplantés hépatiques sous corticoïdes.

La prednisolone est également un substrat de la glycoprotéine P [69][74][88].

Leur élimination se fait par voies urinaire et biliaire [69][74][88].

d) Posologies et modes d'administration

Immédiatement après la greffe, les corticoïdes sont administrés par voie intraveineuse, pendant deux jours à la posologie de 1 mg/kg/jour, puis le relais est pris par voie orale.

Les corticoïdes par voie orale sont administrés à la posologie de 1 mg/kg/jour au cours des quinze premiers jours suivant la transplantation, puis sont progressivement diminués jusqu'à la posologie de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour pour la prednisolone, et 0,25 mg/kg/jour pour la méthylprednisolone *per os*.

Les corticoïdes sont à prendre le matin afin de respecter la sécrétion physiologique du cortisol.

Les comprimés de prednisone ou de méthylprednisolone sont à avaler avec un peu d'eau, au cours du repas.

En ce qui concerne les comprimés orodispersibles, le patient doit le laisser fondre dans la bouche puis avaler et enfin boire un verre d'eau. Le comprimé ne doit pas être croqué pour éviter le risque d'amertume.

En ce qui concerne la méthylprednisolone injectable, après reconstitution, la solution obtenue peut être administrée directement par voie IM (intra-musculaire) profonde, par voie IV (intra-veineuse) lente ou par perfusion IV [69].

e) Effets indésirables

On retrouve des effets indésirables communs à tous les immunosuppresseurs, notamment un risque important de développer des infections (tuberculose, infections fongiques, etc.).

Les glucocorticoïdes peuvent également entraîner : [69][75][78][82]

- Des désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie par fuite potassique et rétention hydrosodée, provoquant une hypertension artérielle, voire une insuffisance cardiaque.

Comme expliqué précédemment, l'hypertension artérielle est fréquente après une transplantation hépatique. Plusieurs éléments peuvent en être à l'origine et notamment les médicaments, dont les corticoïdes. L'arrêt de ces derniers, entre trois mois et deux ans après la transplantation hépatique, permet de réduire l'hypertension artérielle [47].

- Des troubles osseux : troubles du métabolisme phosphocalcique conduisant à une ostéoporose,

- Des troubles digestifs : ulcères gastro-duodénaux et hémorragies ulcéreuses,

- Des troubles métaboliques pouvant amplifier les anomalies des différents métabolismes dus à l'insuffisance hépatique : [86][89][90][91]

- Glucidiques : les corticoïdes peuvent induire un diabète par augmentation de la synthèse et diminution de l'oxydation du glucose, altération des mécanismes du transport intracellulaire du glucose, atteinte fonctionnelle des récepteurs à l'insuline et insulino-résistance. L'apparition du diabète cortico-induit est due à l'incapacité du sujet traité par corticoïdes à compenser l'insulino-résistance et la surproduction de glucose.

- Protéiques : la synthèse augmentée de glucose est associée à une augmentation du catabolisme azoté. Les muscles et les tissus cutanés, adipeux, conjonctifs et osseux sont fragilisés par ce catabolisme, entraînant notamment une amyotrophie proximale, l'ostéoporose et une fragilité cutanée.

- Et lipidiques : les corticoïdes entraînent une augmentation des triglycérides et des LDL, et une diminution des HDL. Ils augmentent la lipolyse par un effet permissif sur des agents lipolytiques (hormone de croissance, agonistes β -adrénergiques).

- Des troubles endocriniens : inertie de la sécrétion d'acétylcholine créant une insuffisance cortisolique et pouvant entraîner un syndrome de Cushing iatrogène,

- Des troubles neuro-psychiques : excitation, euphorie, troubles du sommeil,

- Une augmentation de la sensibilité aux infections,

- Un phénomène de rebond en cas d'arrêt brutal d'un traitement long.

f) Contre-indications

La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont contre-indiquées dans les situations suivantes : [69][82]

- Hypersensibilité à la molécule ou l'un des excipients,
- Tout état infectieux évolutif (sauf exception), notamment viral (hépatites aiguës A, B, C, herpès, varicelle, zona),
- Ulcère gastro-duodéal,
- Ou tout état psychotique encore non contrôlé par un traitement.

g) Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'utiliser la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone avec : [69][78]

- Des médicaments hypokaliémiants, tels que : Les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, etc.) et de classe III (amiodarone, sotalol, etc.), certains neuroleptiques (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, halopéridol, etc.), les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs stimulants, l'amphotéricine B IV, le bépéridil, l'halofantrine, la mizolastine, etc., dont l'association peut entraîner des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe) ou augmenter la toxicité de certains médicaments comme la digoxine.

- Les vaccins vivants atténués dont l'association peut entraîner un risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

- L'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire (Supérieure ou égale à 1 g/prise et/ou supérieure ou égale à 3 g/jour), les héparines (par voie parentérale) dont l'association majore le risque hémorragique.

Les associations des glucocorticoïdes avec les substances suivantes, nécessitent des précautions d'emploi : [69][78]

- Les anticoagulants oraux qui augmentent le risque hémorragique.

Lorsque l'association est justifiée, il sera nécessaire de renforcer la surveillance par des contrôles biologiques réguliers pendant et après la corticothérapie.

- Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) et la rifampicine qui diminuent les concentrations plasmatiques et l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique.

Il sera nécessaire d'adapter la posologie de corticoïdes pendant et après le traitement par ces molécules.

- Les insulines, la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, dont l'association augmente la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes.

Le patient devra renforcer l'auto-surveillance glycémique et urinaire, notamment en début de traitement, et éventuellement adapter la posologie de l'antidiabétique pendant et après le traitement par corticoïdes.

- Les topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone) qui diminuent l'absorption digestive des glucocorticoïdes.

Le patient devra prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de deux heures si possible).

Les associations des glucocorticoïdes avec les molécules suivantes, sont à prendre en compte : [69][78]

- Les antihypertenseurs, dont l'association entraîne une diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes),
- Les fluoroquinolones, dont l'association peut majorer le risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse, particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée,
- L'acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (supérieure ou égale à 500 mg/prise et/ou inférieure à 3 g/jour) qui augmente le risque hémorragique,
- Les AINS qui augmentent le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale,
- La ciclosporine qui augmente les effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).

h) Mises en garde et précautions d'emploi

En cas d'ulcère gastro-duodéal, un traitement anti-ulcéreux est associé au traitement par glucocorticoïdes.

En cas d'antécédent ulcéreux, les glucocorticoïdes peuvent être prescrits sous surveillance clinique, et éventuellement, après fibroscopie [82].

Les comprimés de prednisone ou de prednisolone peuvent contenir :

- Du sodium (comprimés effervescents), ce qui doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hydrosodé strict. Il est préférable d'éviter cette forme galénique au vu du risque d'hypertension artérielle chez le patient transplanté hépatique.
- Du saccharose, du sorbitol ou du lactose et sont donc déconseillés chez les patients présentant une intolérance au fructose ou au galactose, un déficit en sucrase-isomaltase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, souvent présent chez les patients insuffisants hépatiques, de par la présence d'anomalie du métabolisme glucidique notamment. Ces comprimés devront donc être utilisés avec prudence, et sous un régime alimentaire adapté, chez le patient transplanté hépatique [82].

En cas de traitement par des corticoïdes au long cours :

- Le patient doit adopter un régime pauvre en sucres rapides et riche en protéines (effet hyperglycémiant et hypoprotidique des corticoïdes).
- Le patient doit diminuer les apports sodés.

Il faut également tenir compte de la teneur en sodium dans les comprimés effervescents.

- Le patient doit réaliser une surveillance de la kaliémie. Une supplémentation potassique par voie orale est mise en place pour des traitements à doses élevées, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.

- Le patient sous corticoïdes doit systématiquement avoir une supplémentation en calcium et en vitamine D, pour prévenir l'ostéoporose.

- Le traitement par corticoïdes peut entraîner un déséquilibre du diabète et/ou de l'hypertension artérielle. Il convient de réévaluer leur prise en charge (modification de posologie voire arrêt du traitement par corticoïdes, mise en place d'un traitement anti-hypertenseur).

- Les patients sous corticoïdes doivent éviter le contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de rougeole [82].

Et en cas d'arrêt du traitement, les posologies doivent être diminuées progressivement pour éviter le phénomène de rebond. Ce dernier est dû à une réduction trop rapide de la corticothérapie. Il est caractérisé par une reprise du syndrome inflammatoire d'intensité égale voire supérieure à la symptomatologie initiale. Afin d'éviter ce phénomène, les posologies doivent être diminuées par paliers. Il est recommandé de diminuer la posologie antérieure de 10% sur une période de cinq à quinze jours [91].

Chez les sportifs, l'attention sera portée sur le fait que ces molécules peuvent induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

i) Grossesse et allaitement

Selon les données du CRAT, les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte à tout moment de la grossesse. En effet, quelles que soient la molécule et la voie d'administration, les données chez la femme enceinte sous corticoïdes sont rassurantes. Cependant, des retards de croissance intra-utérins et des petits poids de naissance ont été observés chez des enfants de mère traitée au long cours par des corticoïdes dans le cadre de pathologies chroniques (greffe d'organe..., etc.), mais qui ne sont peut-être pas exclusivement dus aux médicaments (rôle probable de la pathologie) [84][85].

Les corticoïdes peuvent être utilisés au cours de l'allaitement quels que soient la voie d'administration, la posologie et le terme de la grossesse [84][85].

Ci-joint en annexe 4, une fiche résumée d'informations au patient concernant les corticoïdes.

II.2.1.3- Les médicaments cytotoxiques

a) Mécanisme d'action

L'azathioprine : [53][69][72][82][92]

L'azathioprine (AZA) possède une structure analogue à des bases puriques. C'est une prodrogue rapidement métabolisée, via une réaction non-enzymatique, en 6-mercaptopurine (6-MP), qui est ensuite elle-même métabolisée selon trois voies possibles :

- Par la xanthine oxydase (XO) pour donner l'acide 6-thiourique (6-TU), métabolite inactif,

- Par la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) pour donner la 6-méthylmercaptopurine (6-MMP), deuxième métabolite inactif,

- Et par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HPRT) pour donner la 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP). Cette dernière peut ensuite être transformée en métabolites actifs :

- 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) par l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et la monophosphate guanine synthétase (GMPS). L'azathioprine peut ainsi exercer son action immunosuppressive par incorporation de 2'-deoxy-6-thioguanine triphosphate dans l'ADN et l'ARN, bloquant ainsi leur synthèse, et inhibant la prolifération des cellules immunocompétentes.

- 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides (6-MMPR) par la TPMT,

- Ou en 6-thio-inosine triphosphate (6-thio-ITP). Dans les cellules normales, l'accumulation de 6-thio-ITP à un niveau toxique est empêchée par l'inosine triphosphatase (ITPase) qui reconvertit la 6-thio-ITP en 6-TIMP.

L'azathioprine exercerait également son activité immunosuppressive en inhibant la guanosine triphosphatase Rac1 dans des lymphocytes T, entraînant leur apoptose [Figure 37].

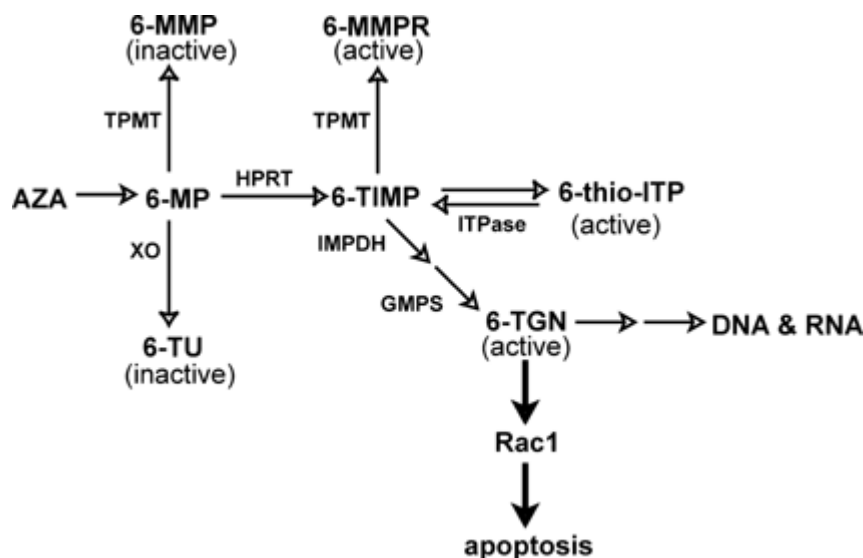


Figure 37 : Action des métabolites de l'azathioprine [92].

Le mycophénolate mofétil : [69][72][82][93]

Le mycophénolate mofétil exerce son action cytotoxique par inhibition sélective de la synthèse des purines, empêchant ainsi la multiplication des lymphocytes T et B.

En effet, le mycophénolate mofétil est une prodrogue rapidement métabolisée en acide mycophénolique. Ce dernier est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse *de novo* de nucléotides guanosidiques, nécessaire à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire.

Pour leur prolifération, les lymphocytes B et T sont dépendants de la synthèse de ces nucléotides guanosidiques. L'acide mycophénolique, en bloquant la synthèse de ces nucléotides, diminue la réplication d'ADN dans les lymphocytes T et B, et le passage des cellules en mitose [Figure 38]. Il diminue également la formation d'anticorps par les lymphocytes B.

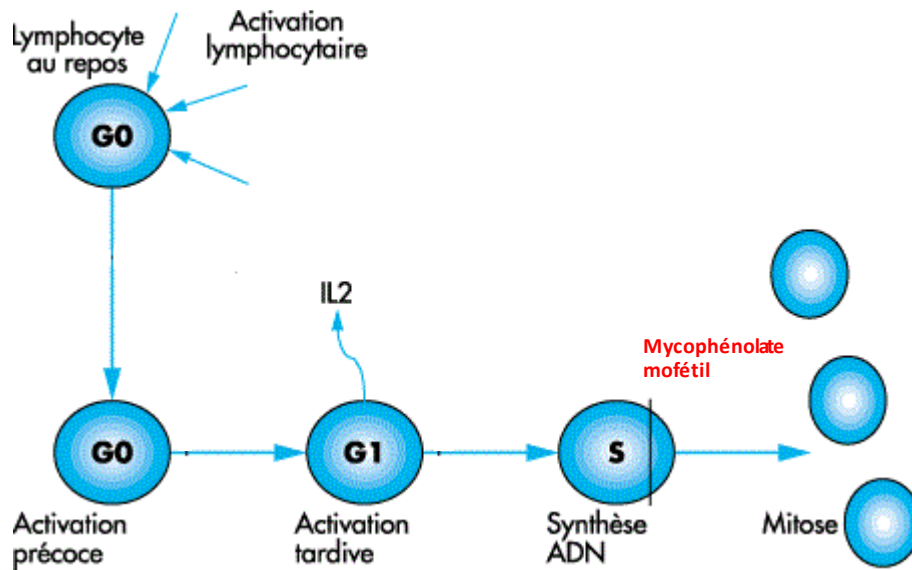


Figure 38 : Mécanisme d'action du mycophénolate mofétil [94].

b) Relation structure activité

L'azathioprine :

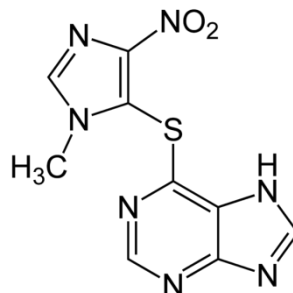


Figure 39 : Molécule d'azathioprine.

L'azathioprine est un dérivé nitro-imidazolé de la 6-mercaptopurine, elle-même analogue de l'hypoxanthine. L'azathioprine est métabolisée *in vivo* en 6-mercaptopurine qui subit elle-même un métabolisme intracellulaire important. Les nucléotides de la 6-TNG sont les métabolites actifs [4][69].

Le mycophénolate mofétil :

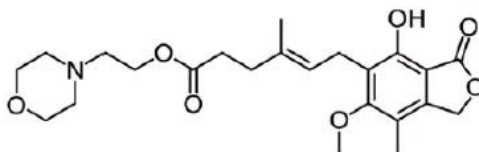


Figure 40 : Molécule de mycophénolate mofétil.

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylrique, prodrogue qui libère l'acide mycophénolique, métabolite actif, dans l'intestin [4][69].

c) Paramètres pharmacocinétiques

Azathioprine : [74][95]

Pour être active, l'azathioprine doit être métabolisée. Après son absorption, rapide et pratiquement complète, elle est transformée en 6-MP. Cette dernière La 6-MP peut alors entrer dans trois voies métaboliques différentes :

- Oxydation en 6-TU par la XO,
- Ou méthylation en 6-MMP inactive par la TPMT,
- Ou conversion en 6-TGN, métabolites actifs.

La TPMT est l'enzyme clé nécessaire à l'élimination de l'azathioprine. Les variations de son activité sont à l'origine des différences d'efficacité et de toxicité entre individus. En effet, chez des sujets déficients en TPMT, la 6-MP est massivement convertie en 6-TGN. Ce dernier est un produit toxique qui, en s'accumulant dans les cellules, est responsable d'une hématotoxicité importante (leuconéutropénies, thrombopénies, voire aplasie médullaire). Une méthode de dosage de l'activité TPMT, réalisée avant le début du traitement par azathioprine, permet de prévenir la survenue d'une réaction hématotoxique et de l'éviter.

A noter que le métabolisme de l'azathioprine peut être diminué chez les patients insuffisants hépatiques. La conversion en forme active est diminuée ainsi que la dégradation en métabolites éliminables, ce qui peut conduire à une augmentation de la toxicité de l'azathioprine. Il sera donc nécessaire, chez ces patients, d'administrer la posologie la plus faible préconisée chez l'adulte.

L'élimination est urinaire, principalement sous forme de 6-TU inactif.

Mycophénolate mofétil : [74][96]

L'absorption est complète.

L'acide mycophénolique (MPA) est complètement libéré du mycophénolate mofétil après une désestérification dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Il est ensuite principalement métabolisé par la glucuronyl transférase en glucuronide phénolique du MPA (MPAG), métabolite inactif. Les trois autres métabolites retrouvés sont :

- Un glucoside (M1) qui serait un conjugué 7-OHglucose,
- Un acylglucuronide (M2) qui pourrait être responsable des effets toxiques du MPA.

En effet, lors de l'incubation *in vitro* de leucocytes avec le M2, on observe une libération de cytokines et de TNF α , ce qui n'est pas le cas avec le MPA et le MPAG.

- Et le M3 qui proviendrait de l'action du cytochrome P450 hépatique sur le MPA.

Le MPA subit également un cycle entéro-hépatique conduisant à une augmentation de sa concentration plasmatique et se traduisant par un deuxième pic dans la courbe pharmacocinétique, quatre à huit heures après la prise du médicament.

Il faut noter qu'une hépatopathie peut affecter le processus de glucuronidation du MPA. Celui-ci est relativement peu modifié par l'atteinte du parenchyme hépatique du patient présentant une cirrhose alcoolique. En revanche, une hépatopathie où une atteinte de la fonction biliaire prédomine (cirrhose biliaire primitive par exemple), peut affecter de façon plus importante ce processus de glucuronidation.

L'élimination est urinaire (90% de la dose est éliminée dans les urines sous forme de MPAG) et fécale (6% de la dose).

d) Posologies et modes d'administration

L'azathioprine : [69]

L'azathioprine est administrée en une prise par jour, à la posologie de 1 à 3 mg/kg/jour selon la tolérance clinique et hématologique du patient.

Les comprimés d'azathioprine sont à avaler avec un peu d'eau, au cours des repas pour éviter les troubles gastro-intestinaux.

Le mycophénolate mofétil : [69]

En transplantation hépatique, le mycophénolate mofétil est administré par voie intraveineuse à la posologie de 1 g deux fois/jour au cours des quatre premiers jours suivant la transplantation. Puis un relais par voie orale, à la posologie de 2 à 3 g deux fois/jour, est mis en place.

Les comprimés ou gélules de mycophénolate mofétil sont à administrer à jeun car il y a diminution de la concentration plasmatique maximale de l'acide mycophénolique lors de la prise concomitante de nourriture.

e) Effets indésirables

On retrouve des effets indésirables communs à tous les immunosuppresseurs, notamment un risque important de développer des infections (tuberculose, infections fongiques, etc.).

L'azathioprine et le mycophénolate mofétil ont des effets indésirables communs : [69][74][78][82]

- Des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements,
- Des troubles hématologiques : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, etc.

L'azathioprine et le mycophénolate mofétil doivent être administrés avec vigilance chez les patients ayant une maladie hépatique car les troubles de la coagulation peuvent s'aggraver. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance des thrombocytes et des paramètres de la coagulation.

- Des affections hépto-biliaires, et notamment :
 - Pour l'azathioprine : une cholestase et une altération de la fonction hépatique réversibles à l'arrêt du traitement, une hépatite cholestatique et un ictère. Rarement, on peut également observer des atteintes hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients transplantés traités de façon chronique par azathioprine.

- Et une hépatite, un ictère, une hyperbilirubinémie, pour le mycophénolate mofétil.

Ces effets peuvent aggraver l'insuffisance hépatique présente chez le transplanté hépatique. Un suivi régulier sera là encore nécessaire pour stabiliser la fonction hépatique. Dans certains cas l'arrêt de traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.

L'azathioprine et le mycophénolate ont également des effets secondaires qui leur sont propres :

L'azathioprine : [69][74][78][82]

Le principal effet indésirable de l'azathioprine est sa toxicité médullaire dose dépendante.

On peut également retrouver :

- Une hypersensibilité se traduisant par une fièvre, des vertiges, des frissons, des vomissements, des myalgies, des éruptions cutanées, une hépatite, une pancréatite, une hypotension,
- Et une augmentation de la fréquence des cancers, notamment des lymphomes. Ce risque dépend de la dose et du nombre d'immunosuppresseurs associés entre eux.

Il est donc nécessaire pour le patient :

- D'effectuer une surveillance régulière de l'hémogramme et de la fonction hépatique. Une diminution des posologies peut être réalisée en cas de troubles hématologiques.
- Et de prendre l'azathioprine au cours du repas pour éviter les troubles gastro-intestinaux

Le mycophénolate mofétil : [69][74][78][82]

Les effets indésirables principaux du mycophénolate mofétil sont :

- Une altération de la fonction rénale. Or cet effet peut aggraver l'insuffisance rénale retrouvée au cours de l'insuffisance hépatique présente après la transplantation hépatique. Un suivi thérapeutique régulier sera essentiel afin de stabiliser la fonction rénale des patients transplantés hépatiques sous mycophénolate mofétil.

- Des troubles généraux : fièvre, douleurs diffuses, céphalées, asthénie,
- Un syndrome lymphoprolifératif possible
- Des troubles métaboliques pouvant amplifier les anomalies de métabolisme dus à l'insuffisance hépatique : hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie
- Des troubles hydro-électrolytiques : hyper- ou hypokaliémie.

Il sera nécessaire d'effectuer :

- Une surveillance régulière de la Numération Formule Sanguine (NFS), avec diminution des posologies voire arrêt du traitement en cas de troubles hématologiques,
- Une diminution des posologies en cas de troubles gastro-intestinaux,
- Une surveillance des troubles métaboliques : contrôle de la glycémie, de la cholestérolémie, etc.

f) Contre-indications

L'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'une ou l'autre molécule ou l'un des excipients contenus dans les spécialités.

L'azathioprine : [69][82]

L'exposition au soleil ou aux rayons UV est contre-indiquée lors d'un traitement par azathioprine.

Le mycophénolate mofétil : [69][82]

Le mycophénolate mofétil est contre-indiqué :

- Chez la femme allaitante,
- Et chez la femme en âge de procréer.

g) Interactions médicamenteuses

L'azathioprine : [69][74][78][82]

L'azathioprine est contre-indiquée avec :

- Les vaccins vivants atténués dont l'association entraîne un risque de maladie vaccinale généralisée pouvant être mortelle,

- Les autres thérapeutiques myélotoxiques dont l'association potentialise l'hématotoxicité,

- L'allopurinol dont l'association avec l'azathioprine génère une insuffisance médullaire réversible, mais éventuellement grave. En effet, l'allopurinol est un inhibiteur de la XO, responsable de la dégradation des bases puriques et pyrimidiques en acide urique, et impliqué dans l'inactivation de l'azathioprine et de la 6-MP. L'inhibition de la XO par l'allopurinol entraîne donc une augmentation des 6-thioguanine nucléotides responsables de la toxicité médullaire.

Les associations de l'azathioprine avec la phénytoïne et la fosphénytoïne sont déconseillées. En effet, cette association :

- Majore le risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique,

- Et majore la toxicité ou diminue l'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

L'association de l'azathioprine avec les anticoagulants oraux appartenant à la famille des anti-vitamines K, et nécessitant une surveillance de l'INR (acénocoumarol, warfarine, fluindione), entraîne une éventuelle adaptation de posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par azathioprine, et après son arrêt.

Les associations de l'azathioprine avec les substances suivantes sont à prendre en compte :

- Le tacrolimus dont l'association avec l'azathioprine génère une immunodépression importante avec un risque de lymphoprolifération,

- Et les aminosalicylates et dérivés (mésalazine, olsalazine ou sulfasalazine) dont l'association majore l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase).

Le mycophénolate mofétil : [69][74][78][82]

Le mycophénolate mofétil interagit avec :

- L'aciclovir/le ganciclovir, et entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de l'aciclovir, du ganciclovir et du mycophénolate mofétil, résultant d'une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire,

- Les anti-acides (hydroxydes de magnésium et d'aluminium), IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) (lansoprazole, pantoprazole), les résines échangeuses d'ions (cholestyramine), la rifampicine et l'association norfloxacin/métronidazole, et entraîne une diminution de l'efficacité du mycophénolate mofétil,

- Et les vaccins vivants et diminue la réponse humorale du vaccin.

h) Mises en garde et précautions d'emploi

Des mesures contraceptives doivent être mises en place si l'un des partenaires est traité par azathioprine ou mycophénolate mofétil [82].

Il existe, avec l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, un risque de survenue de lésions cutanées malignes. Il est donc impératif de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV par le port de vêtements couvrants et l'utilisation d'un écran solaire à indice de protection élevé [82].

L'azathioprine : [82]

En raison du risque d'hématotoxicité avec l'azathioprine, les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, et ceux utilisant de fortes posologies d'azathioprine, doivent réaliser une surveillance biologique (hémogramme avec formule sanguine, urée, créatininémie, clairance à la créatininémie, ASAT, ALAT, γ -Glutamyl Transpeptidases (γ GT), Phosphatases ALcalines (PAL), bilirubine totale), une fois par semaine pendant les huit premières semaines de traitement. Cette surveillance sera maintenue au cours du traitement au moins tous les trois mois.

Les patients sous azathioprine doivent être avertis de la nécessité de contacter immédiatement un médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

Imurel® contient du lactose et est donc déconseillé chez les patients présentant une intolérance au lactose.

Le mycophénolate mofétil : [82]

Les patients traités par mycophénolate mofétil doivent effectuer une surveillance biologique (hémogramme avec formule sanguine, urée, créatininémie, clairance à la créatininémie, ASAT, ALAT, γ GT, PAL, bilirubine totale), toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, puis deux fois par mois au cours des deuxième et troisième mois, et une fois par mois pendant le reste de la première année.

Si une neutropénie apparaît, une suspension ou une interruption de traitement sera peut-être nécessaire.

Les patients traités par mycophénolate mofétil doivent être avertis de la nécessité de contacter immédiatement un médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

Le mycophénolate mofétil peut entraîner des effets digestifs, pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastro-intestinale ou des cas d'hémorragie ou de perforation. Le mycophénolate mofétil doit donc être administré avec précaution chez les patients ayant une affection digestive sévère évolutive.

Le mycophénolate mofétil étant un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, il doit être évité chez les patients présentant des déficits héréditaires rares de l'hypoxanthine guanine-phosphoribosyl transférase, tels que le syndrome de Lesch-Nyhan (ce syndrome « est la forme la plus sévère du déficit en HPRT, une maladie héréditaire du métabolisme des purines, et qui associe une surproduction en acide urique à des troubles neurologiques et comportementaux » [97]) et le syndrome de Kelley-Seegmiller (ce syndrome « est la forme la plus légère du déficit en HPRT, une maladie héréditaire du métabolisme des purines, et qui se manifeste par une surproduction en acide urique avec lithiase et goutte précoce » [97]).

La poudre pour solution buvable contient de l'aspartame et du sorbitol et est donc déconseillée chez les patients atteints de phénylcétonurie et les patients présentant des risques héréditaires rares d'intolérance au fructose.

i) Grossesse et allaitement

L'azathioprine : [84][85]

Selon les données du CRAT, si le traitement par azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, il n'est pas nécessaire de l'arrêter ou de le modifier en vue d'une grossesse. Cette molécule peut être utilisée à tout moment de la grossesse après avis du prescripteur.

Cependant il existe un risque important d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) dû à l'effet immunosuppresseur des traitements.

De plus, les intervenants prenant en charge le nouveau-né lors de l'accouchement devront être prévenus si le traitement est poursuivi jusque-là. En effet, des effets néonataux ont parfois été observés :

- Lorsque la ciclosporine est associée à l'azathioprine, une atteinte réversible des lymphocytes B ou T, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin,
- Et une atteinte de l'immunité néonatale et des lignées hématologiques du nouveau-né, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin pour l'azathioprine.

De nombreuses données publiées concernant des femmes enceintes exposées à l'azathioprine n'ont révélé, à ce jour, aucun effet malformatif particulier chez le fœtus. Donc si l'on découvre une grossesse chez une patiente traitée par azathioprine, il faudra la rassurer quant au faible risque malformatif de cette molécule.

Le traitement par azathioprine est possible chez la femme allaitante, si l'enfant n'est pas prématuré et sous surveillance clinique et biologique. En effet, la quantité de 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine) absorbée dans le lait par l'enfant est très faible (moins de 0,6% de la dose maternelle). Toutefois, en cas d'allaitement, il faudra être vigilant et ne pas omettre les effets de l'azathioprine (immunosuppression, effets indésirables hématologiques, effets mutagènes, etc.) lors du suivi de l'enfant.

Le mycophénolate mofétil : [84][85][98]

Selon les données du CRAT, lors de la prescription de mycophénolate mofétil chez la femme en âge de procréer, il sera impératif de s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours. De plus, une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement par mycophénolate, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant leur arrêt. Il est également recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et pendant les treize semaines qui suivent la dernière prise de mycophénolate. Et il est recommandé aux partenaires féminines de ces patients d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les treize semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Si la patiente traitée par mycophénolate mofétil souhaite avoir un enfant, il faudra arrêter ce dernier avant la conception et mettre en place une autre thérapeutique. En effet, le mycophénolate est mutagène *in vivo*, clastogène et carcinogène. Et il est tératogène chez l'animal.

Chez la femme enceinte, tout autre traitement immunosuppresseur doit être envisagé avant le mycophénolate mofétil. S'il est indispensable à l'équilibre, sa prescription ne pourra être envisagée qu'après la fin du premier trimestre de grossesse, et sous avis médical.

De plus, il existe un risque important d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) dû à l'effet immunosuppresseur du traitement.

Enfin, les intervenants prenant en charge le nouveau-né lors de l'accouchement devront être prévenus si le traitement est poursuivi jusque-là, et notamment sur les effets indésirables de la molécule (infectieux, digestifs et hématologiques).

Si l'on découvre une grossesse chez une patiente traitée par mycophénolate mofétil, il faudra réaliser des examens mettant en évidence d'éventuelles malformations, et réévaluer la nécessité d'un maintien de ce traitement.

Le mycophénolate mofétil est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité.

Ci-joint en annexes 5 et 6, des fiches résumées d'informations au patient concernant les médicaments cytotoxiques.

II.2.1.4- Les anticorps polyclonaux : immunoglobulines anti-lymphocytaires

a) Mécanisme d'action

Ces anticorps polyclonaux n'agissent pas spécifiquement sur les lymphocytes. Les sérums anti-lymphocytaires sont composés d'un mélange d'anticorps dirigés contre de nombreuses molécules de surface :

- Jouant un rôle dans les communications intercellulaires, comme par exemple :
 - CD2 : molécule d'adhésion cellulaire exprimée à la surface des lymphocytes T et des cellules NK.
 - CD3 : complexe protéique membranaire s'associant avec le TCR et une chaîne ζ pour former le « complexe TCR » et engendrer le signal d'activation des lymphocytes T.

- CD4 : co-récepteur situé sur les lymphocytes T CD4⁺, qui assiste le TCR lors de son interaction avec le CMH de classe II d'une cellule présentatrice d'antigène.
 - CD25 : récepteur à l'IL2 situé sur les lymphocytes T.
 - Etc.
- Ou dans la migration des leucocytes (intégrines et leurs ligands ICAM 1 et 3, récepteurs de chémokines).

Ces anticorps polyclonaux agissent via des mécanismes dépendants du fragment Fc des immunoglobulines (phagocytose), l'activation du complément et la cytotoxicité cellulaire. Ainsi, ils génèrent une déplétion rapide et considérable des lymphocytes [53][69][72].

b) Relation structure activité

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires sont des immunoglobulines polyclonales anti-lymphocytes T humains préparées à partir de sérum de lapin préalablement immunisé avec des lymphocytes humains [4].

c) Paramètres pharmacocinétiques

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires sont administrées par voie intraveineuse. Leur biodisponibilité est donc de 100%. Elles sont absorbées rapidement et éliminées lentement.

La demi-vie des immunoglobulines anti-lymphocytaires varie de 4 à 45 jours en fonction de la dose et de la durée d'administration [74].

d) Posologies et modes d'administration

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires sont administrées à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg/jour en huit à douze heures, pendant deux à neuf jours après la transplantation. L'administration doit être précédée d'une injection IV d'un anti-histaminique de synthèse, une heure avant [69].

e) Effets indésirables

Les effets indésirables des immunoglobulines anti-lymphocytaires sont : [69][74][78]

- Réactions allergiques qui peuvent se traduire par des douleurs thoraciques, des douleurs musculaires, une respiration sifflante ou une efflorescence cutanée. Dans de rares cas, on peut observer une réaction anaphylactique (forte fièvre, érythème, œdème, détresse respiratoire, stridor, chute de la pression sanguine et choc) qui doit être identifiée et traitée immédiatement.
- Troubles liés à l'immunosuppression ou à la transplantation d'organe : anémie, thrombocytopénie ou granulocytopénie, vertiges, infections, maladie sérique,
- Et hypotension modérée transitoire.

Il est donc nécessaire de :

- Surveiller régulièrement la NFS et diminuer les posologies voire arrêter le traitement en cas de troubles hématologiques,
- Arrêter immédiatement le traitement en cas de choc anaphylactique.

f) Contre-indications

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires sont contre-indiquées chez les patients :

- Présentant une hypersensibilité à la molécule ou l'un des excipients,
- Présentant des infections (bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires), non contrôlées,
- Présentant une thrombopénie importante, en raison d'une éventuelle aggravation de la thrombopénie et du risque accru d'hémorragie qui en résulterait,
- Ou atteints de tumeurs malignes [69][82].

g) Interactions médicamenteuses

Il existe quelques associations des immunoglobulines anti-lymphocytaires avec les substances suivantes qui sont à prendre en compte : [69][78][82]

- Les immunosuppresseurs dont l'association entraîne une immunodépression avec un risque de lymphoprolifération,
- Les vaccins vivants atténués dont l'association entraîne un risque de maladie généralisée éventuellement mortelle.

h) Mises en garde et précautions d'emploi

Avant la première administration d'immunoglobulines anti-lymphocytaires, il est recommandé de vérifier que le patient ne présente pas de prédisposition allergique aux protéines de lapin en particulier, ou en général [82].

Comme avec tout traitement immunosuppresseur, il est nécessaire d'être vigilant quant à l'apparition éventuelle d'une infection (bactérienne, virale, mycosique, parasitaire). Si c'est le cas, il faudra mettre en place un traitement approprié [82].

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires doivent être administrées avec vigilance chez les patients ayant une maladie hépatique car les troubles de la coagulation peuvent s'aggraver. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance des thrombocytes et des paramètres de la coagulation [82].

Les patients présentant des troubles cardiovasculaires avérés ou suspectés doivent être surveillés pour les symptômes d'une hypotension ou d'une décompensation cardiaque (perte de conscience, faiblesse, vomissements, nausées) [82].

i) Grossesse et allaitement

Selon les données du CRAT, les immunoglobulines humaines traversant la barrière placentaire, les immunoglobulines de lapin anti-lymphocytaires ne doivent donc être utilisées qu'en cas de nécessité absolue pendant la grossesse [84][85][99].

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires ne doivent être utilisées qu'en cas de nécessité absolue chez la femme allaitante [84][85][99].

II.2.1.5- Stratégies thérapeutiques

Le choix des traitements est effectué en fonction de l'état physiopathologique et l'immunisation du patient, l'efficacité et la tolérance du traitement, mais également des habitudes des centres de greffe.

a) Prévention du rejet

- Traitement d'attaque : [53][69]

Il existe deux protocoles d'induction permettant de limiter la réaction immunologique du receveur lors du premier contact antigénique :

- La quadruple thérapie qui associe :
 - Des anticorps anti-lymphocytaires qui sont administrés par voie IV pendant deux à neuf jours après la greffe hépatique,
 - Un anticalcineurine :
 - ✓ Le tacrolimus qui est débuté dans les douze heures suivant la transplantation, si possible d'emblée par voie orale pendant un mois après la transplantation, au cours duquel il y a décroissance progressive vers la dose d'entretien. Si la voie orale est impossible, la voie IV sera utilisée en perfusion continue sur vingt-quatre heures,
 - ✓ Ou la ciclosporine qui est débutée si possible d'emblée par voie orale pendant un mois après la transplantation, au cours duquel il y a décroissance progressive vers la dose d'entretien. La posologie est ajustée selon l'état rénal du patient et la ciclosporinémie. Si la voie orale est impossible, la perfusion IV sera utilisée pendant les huit à quinze premiers jours après la greffe. La période de relais IV/per os est variable d'un individu à l'autre.
 - Un corticoïde utilisé par voie IV pendant les deux premiers jours suivant la greffe, puis le relais est pris par voie orale,
 - Et un médicament cytotoxique :
 - ✓ Le mycophénolate mofétil qui est administré par voie IV au cours des quatre premiers jours suivant la transplantation, puis le relais per os est pris
 - ✓ Ou l'azathioprine qui est administré soit directement par voie orale, soit par voie IV si la voie orale s'avère impossible. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et la tolérance hématologique.

- Le traitement séquentiel qui consiste à associer :
 - Des anticorps anti-lymphocytaires par voie IV pendant deux à neuf jours après la greffe hépatique,
 - Le mycophénolate mofétil par voie IV pendant les quatre premiers jours suivant la transplantation,
 - Et un corticoïde par voie IV pendant les deux premiers jours suivant la greffe,
 - Puis d'introduire :
 - ✓ La ciclosporine débutée si possible d'emblée par voie orale pendant un mois après la transplantation, au cours duquel il y a décroissance progressive vers la dose d'entretien. La posologie est ajustée selon l'état rénal du patient et la ciclosporinémie. Si la voie orale est impossible, la perfusion IV sera utilisée pendant les huit à quinze premiers jours après la greffe. La période de relais IV/per os est variable d'un individu à l'autre.
 - ✓ Ou le tacrolimus débuté dans les douze heures suivant la transplantation, si possible d'emblée par voie orale pendant un mois après la transplantation, au cours duquel il y a décroissance progressive vers la dose d'entretien. Si la voie orale est impossible, la voie IV sera utilisée en perfusion continue sur vingt-quatre heures.
- Ceci permet de limiter la néphrotoxicité des anticalcineurines.

Un traitement antibiotique (β -lactamines, fluoroquinolones, etc.) peut également être mis en place dans les quarante-huit premières heures suivant la transplantation pour prévenir d'éventuelles infections liées aux prélèvements ou à la transplantation.

Enfin, d'autres traitements adjuvants peuvent être mis en place :

- Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, etc.) en prévention des ulcères,
- Aspirine à faible dose en prévention du risque thrombotique.

- Traitement d'entretien : [53][69]

Généralement, quatre à six semaines après la transplantation une double ou une triple immunosuppression est mise en place avec :

- Un anticalcineurine : généralement le tacrolimus, ou la ciclosporine,
- Un glucocorticoïde à la posologie de 20 mg/jour puis arrêt sur six mois,
- Et éventuellement un médicament cytotoxique comme le mycophénolate mofétil.

La triple immunosuppression permet de diminuer les effets secondaires à moyen ou long terme.

Des protocoles de conversion peuvent, par la suite, être mis en place pour pallier aux effets indésirables de certaines molécules, comme par exemple, la néphrotoxicité de la ciclosporine, les complications à long terme de la corticothérapie, les effets digestifs du mycophénolate mofétil, etc.

b) Traitement du rejet aigu

Un rejet aigu est classiquement traité par une corticothérapie à forte dose par voie parentérale. Généralement, c'est la méthyprednisolone, à une posologie de 10 à 15 mg/kg/jour pendant trois jours, qui est utilisée.

Si le rejet persiste, des immunoglobulines anti-lymphocytaires peuvent être associées à la corticothérapie.

Si cela n'est toujours pas suffisant, un rejet corticorésistant doit être suspecté. Ce dernier est traité par tacrolimus par voie orale (voie IV si la voie orale s'avère impossible) à la posologie de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour [53][69].

II.2.1.6- Limites des traitements immunosuppresseurs et enjeux

L'association de différents immunosuppresseurs a permis de diminuer considérablement l'incidence du rejet aigu. Mais la survie des patients et des greffons n'a pas autant augmenté, en particulier au-delà d'un an. Ceci peut s'expliquer par deux facteurs :

- Les immunosuppresseurs habituellement utilisés ont un effet beaucoup plus important sur le rejet aigu que sur le rejet chronique,
- Et ces médicaments ont des effets indésirables graves, notamment insuffisance rénale, complications métaboliques, syndrome lymphoprolifératif et infections, qui impactent sur la survie des patients et des greffons.

En effet, on retrouve chez les patients transplantés hépatiques :

- Plus de 10% des patients ayant une insuffisance rénale évoluée ou terminale dix ans après la transplantation,
- 50% des transplantés qui présentent une hypertension artérielle, associée à d'autres facteurs de risque vasculaire dans 30 à 40% des cas (surcharge pondérale, dyslipidémie, diabète, tabagisme, etc.).
- 20% de risque d'avoir, quinze ans après la transplantation, une tumeur *de novo*, due à l'exposition prolongée au traitement immunosuppresseur, et à l'exposition à d'autres carcinogènes. Ce risque est particulièrement élevé après transplantation pour cirrhose alcoolique [69].

L'objectif chez le patient transplanté hépatique est de maintenir le niveau le plus faible d'immunosuppression, compatible avec une absence de rejet du greffon. L'arrêt total du traitement immunosuppresseur serait *a priori* possible chez 25% des sujets transplantés hépatiques. Un projet international permettant de définir génétiquement les patients transplantés ayant interrompu leur traitement immunosuppresseur est en cours d'élaboration. Cette approche pourrait permettre à terme d'identifier les patients transplantés hépatiques pouvant interrompre leur traitement immunosuppresseur.

Par ailleurs, on retrouve notamment parmi les autres enjeux : le développement de nouveaux traitements, dénués si possible de ces effets indésirables, et possédant des effets inhibiteurs sur la maladie du greffon, mais également le développement de médicaments pouvant induire une tolérance, au moins partielle, du greffon [69].

II.3) Suivis du patient transplanté hépatique

II.3.1/ Suivi médical

Après son retour à domicile, le patient transplanté hépatique doit se rendre à des visites médicales organisées à l'hôpital de jour où il s'est fait transplanté pour assurer son suivi. Le nombre de visites diminue avec le temps et en absence de problème particulier : [100]

- Deux fois par semaine la première semaine après la transplantation,
- Puis une fois par semaine pendant trois mois,
- Une fois tous les quinze jours les trois mois suivants,
- Une fois par mois jusqu'à la fin de la première année,
- Et enfin une fois par an.

Le patient doit se présenter à jeun (il ne doit notamment pas prendre ses médicaments et apporter ces derniers afin de pouvoir les prendre après la prise de sang). Il subit :

- Des mesures du poids, de la tension artérielle, de la température, ainsi qu'un interrogatoire sur sa vie quotidienne et ses éventuels problèmes,
- Une prise de sang pour un bilan sanguin et le dosage des immunosuppresseurs,
- Une radiographie pulmonaire,
- Une consultation en dermatologie,
- Une consultation en cardiologie,
- Une consultation en ophtalmologie,
- Une consultation en gynécologie pour les femmes,
- Une échographie associée à un écho-doppler du greffon hépatique.

De plus, les médecins surveilleront également tout particulièrement l'état cutané, la tension artérielle, les signes d'infections (température supérieure à 38°C, troubles digestifs, perte d'appétit, fatigue importante, éruption cutanée, etc.) ou de rejet (douleur dans la région du foie, état grippal, fatigue importante, température supérieure à 38°C, ictère, selles blanches ou grises) [100].

Enfin, il est important de rappeler au patient l'importance d'une bonne observance de son traitement, mais aussi les effets indésirables pouvant survenir, et notamment les manifestations pouvant révéler un surdosage.

II.3.2/ Suivi hygiéno-diététique

II.3.2.1- Alimentation

Dans les suites immédiates de la transplantation, le patient transplanté hépatique doit suivre un régime alimentaire qui sera à adapter à chaque personne, en fonction de ses besoins, de son traitement immunosuppresseur, etc. En effet, une prise de poids, ainsi qu'une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie sont souvent retrouvées chez le patient transplanté hépatique et particulièrement au cours de la première année. On admet que 20% des patients auront un index de masse corporelle supérieur à 30. Il est donc important que le patient suive

un régime pauvre en sucres rapides et en graisses animales afin de limiter ce type d'effet secondaire. Par ailleurs, une prise en charge par une diététicienne peut s'avérer très utile.

Le pamplemousse est, lui, strictement interdit. En effet, de par son effet inhibiteur enzymatique sur le cytochrome P450 3A4, il augmente les concentrations sanguines de certains immunosuppresseurs, comme la ciclosporine ou le tacrolimus, et peut donc potentiellement augmenter leurs effets secondaires et notamment leur néphrotoxicité. De plus, la consommation d'alcool doit être nulle chez les patients transplantés pour cirrhose alcoolique, et encadrée chez les autres patients. Des règles usuelles de consommation doivent être proposées : 20 g d'alcool par jour maximum chez la femme et 30 g chez l'homme [100][101].

II.3.2.2- Activité physique

Il n'existe aucune contre-indication à la pratique du sport chez un patient transplanté hépatique. L'activité physique est un élément important pour un bon rétablissement et un régime de vie équilibré. Elle est fortement conseillée mais doit être adaptée à l'état du patient transplanté hépatique. La marche est particulièrement recommandée au cours des premiers mois après la transplantation.

Cependant, il est interdit de soulever des poids supérieurs à 5 kg au cours des trois premiers mois suivant la transplantation. Après cette période, les activités physiques peuvent être reprises si aucun problème ne se manifeste au niveau de l'incision.

Le sport en compétition doit être strictement encadré par une équipe médicale.

Les sports violents, de contact, sont à proscrire pour éviter tout risque de contusion sur le greffon [100][101].

II.3.2.3- Tabac

Il est nécessaire d'encourager le patient transplanté hépatique à arrêter toute consommation de tabac, notamment en raison du risque accru de cancer de la sphère ORL. En effet, un nombre non négligeable de tumeurs épidermoïdes des voies aérodigestives a été rapporté après transplantation pour cirrhose alcoolique chez les hommes et justifie donc l'arrêt de la consommation de tabac et un dépistage annuel (consultation ORL, fibroscopie oesogastrique) chez ces sujets à haut risque [29][100].

II.4) Automédication et conseils associés – Exemples de pathologies

« L'automédication responsable consiste pour les patients à soigner certaines maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées (définition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2000). Les médicaments d'automédication ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ; ils ont un rapport bénéfice/risque favorable, au même titre que les médicaments de prescription. Ils sont donc régis par les mêmes règles de sécurité, de suivi et de dispensation » [102].

En 2012, en France, l'automédication représentait 7,6% du marché pharmaceutique global. La vente de médicaments sur Internet, nouvellement autorisée, devrait voir ce marché encore augmenter.

L'automédication permet de traiter des pathologies ou symptômes courants et bénins (douleurs légères, fièvre, rhume, toux, etc.), pendant une durée limitée, sans l'intervention d'un médecin, mais avec le conseil du pharmacien [102].

Conformément à l'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique, face à un achat de médicaments sans prescription, le pharmacien a « un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale » [103].

En effet, il devra notamment :

- Vérifier l'absence de signes de gravité nécessitant une consultation médicale. En effet, l'automédication ne doit pas conduire certains patients à renoncer à des soins plus appropriés,
- Mettre en évidence d'éventuelles interactions médicamenteuses, grâce au Dossier Pharmaceutique par exemple,
- Orienter le patient vers la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

L'automédication doit être réalisée dans le respect des exigences de sécurité.

La prise d'un médicament n'est pas un acte anodin.

L'automédication peut conduire à l'utilisation inappropriée et dangereuse de médicaments, et donc à la survenue d'effets indésirables, mais également retarder un diagnostic en masquant les symptômes, d'où la nécessité d'un conseil pharmaceutique approprié permettant d'empêcher une automédication injustifiée.

Comme expliqué précédemment, le patient transplanté hépatique est un patient polymédiqué, immunodéprimé et insuffisant hépatique, avec toutes les conséquences que cela entraîne (insuffisance rénale, modification du métabolisme hépatique et notamment des médicaments, etc.). Des précautions doivent donc être prises lors de l'administration des médicaments chez ces patients. En effet, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, les caractéristiques pharmacocinétiques de certains médicaments peuvent être modifiées, ce qui peut entraîner des modifications de leurs propriétés pharmacodynamiques. Il est donc d'autant plus important d'être vigilant quant aux éventuels traitements hors prescription que pourrait prendre ce patient, pour éviter toute interaction médicamenteuse ou tout effet indésirable. Il est également impératif de rappeler au patient que l'automédication peut avoir des risques et qu'il est important de demander un avis médical avant de prendre tout médicament.

II.4.1/ Patient transplanté hépatique et douleur

Quelle que soit son origine, la douleur est un motif très fréquent de demande de conseils à l'officine. Le patient transplanté hépatique nécessite une attention toute particulière de la part du pharmacien lors de cette demande. En effet, comme vu précédemment, le patient transplanté hépatique est un patient polymédiqué ; il existe donc un risque d'interactions médicamenteuses. Il faudra également prendre en considération la toxicité éventuelle du médicament proposé.

Certains médicaments immunosuppresseurs peuvent être à l'origine de céphalées et de douleurs musculaires. Dans ce cas, le pharmacien devra inciter le patient à consulter son médecin [104].

Il est nécessaire pour le pharmacien de faire décrire au patient sa douleur. Ce dernier doit préciser sa localisation, son étendue, ses irradiations, mais également la durée, la fréquence ainsi que les circonstances d'apparition.

La douleur peut être traitée de plusieurs façons, notamment par des antalgiques à action périphérique et centrale, par des méthodes physiques (chaleur, froid, immobilisation), par des substances bloquant l'influx nerveux, par la chirurgie ou par d'autres méthodes (acupuncture..., etc.).

Selon l'OMS, il existe différents paliers dans la prescription des antalgiques :

- Palier I (douleurs faibles à modérées) : aspirine, paracétamol, AINS, qui sont des antalgiques périphériques non opioïdes.
- Palier II (douleurs d'intensité modérée) : codéine seule ou associée, tramadol, qui sont des antalgiques centraux opioïdes faibles.
- Palier III (douleurs sévères) : dérivés morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, fentanyl, morphine, etc.) qui sont des antalgiques centraux opioïdes forts.

Le pharmacien peut conseiller et délivrer «à la demande» les antalgiques périphériques de palier I (paracétamol, aspirine, AINS) et un antalgique central faible de palier II : la codéine en association.

- Le paracétamol :

Le paracétamol est l'antalgique de palier I le plus connu et le plus utilisé. Il présente une très bonne tolérance, mais il ne faut pas omettre le risque d'intoxication hépatique en cas de surdosage.

Le paracétamol est métabolisé, au niveau hépatique, par les cytochromes P450 2E1. Il en résulte un produit toxique, la NAPQI qui peut être détoxifié par une réaction faisant intervenir le glutathion (donneur de radicaux SH).

En cas d'insuffisance hépatique, on observe une défaillance du mécanisme impliquant le cytochrome P450 2E1 et une production insuffisante de glutathion. Le risque d'hépatotoxicité est alors augmenté, et l'atteinte hépatique survient à des posologies plus faibles.

De par sa toxicité hépatique, le paracétamol est donc à proscrire chez le patient transplanté hépatique [67][68][105][106][107].

- L'aspirine :

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, a de nombreuses propriétés : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, et antiagrégant plaquettaire à faible dose. Du fait de l'association de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine et la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation par le foie chez le patient insuffisant hépatique, l'aspirine sera fortement déconseillée chez le patient transplanté hépatique.

De plus, l'aspirine peut provoquer chez l'insuffisant hépatique, une hyperammoniémie et conduire à l'encéphalopathie d'origine hépatique.

Enfin, l'aspirine à dose inflammatoire (supérieure ou égale à 1 g/prise ou supérieure ou égale à 3 g/jour) est contre-indiquée avec les glucocorticoïdes [67][107][108].

- L'ibuprofène et autres AINS :

Parmi les AINS, seul l'ibuprofène peut être délivré par le pharmacien sans prescription médicale.

L'ibuprofène est contre-indiqué chez le patient transplanté hépatique de par sa toxicité hépatique, mais aussi des risques d'augmentation des effets néphrotoxiques ou hémorragiques chez l'insuffisant hépatique ou en association avec les immunosuppresseurs [68][106][107].

- La codéine :

La codéine est un dérivé de la morphine. En se liant aux récepteurs opiacés, elle exerce son activité antalgique par l'intermédiaire de ses métabolites hépatiques obtenus sous l'action du cytochrome P2D6. Elle est utilisée en association avec le paracétamol à différents dosages.

La codéine peut avoir plusieurs effets secondaires, et notamment la constipation. En ralentissant le péristaltisme, elle peut modifier la résorption d'autres médicaments, comme certains immunosuppresseurs qui peuvent être prescrits au patient transplanté hépatique. Cette molécule est donc à proscrire chez le patient transplanté hépatique [107].

En conclusion, le paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène et la codéine étant proscrits chez l'insuffisant hépatique, si un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour une douleur d'origine ou d'expression douteuse, celui-ci devra être orienté vers un médecin, sans délivrance préalable d'antalgiques et en conseillant une abstention thérapeutique, pour ne pas masquer la véritable cause de la douleur. Si la consultation n'est pas possible dans l'immédiat, la douleur pourra éventuellement être prise en charge à l'officine par l'utilisation de méthodes physiques (chaleur, froid, immobilisation).

II.4.2/ Patient transplanté et troubles digestifs

II.4.2.1- Diarrhée

« L'OMS définit une diarrhée aiguë comme l'émission de plus de deux selles molles à liquides par jour depuis moins de deux semaines. La diarrhée peut être aqueuse, généralement abondante, sans grande douleur abdominale, ou au contraire de type dysentérique avec de fortes douleurs avant chaque selle, peu abondante, mêlée ou réduite à des glaires et/ou du sang, du ténesme et des faux besoins » [111].

Plusieurs causes peuvent en être à l'origine, notamment une infection bactérienne, virale (gastro-entérite), parasitaire ou fongique, une iatrogénie (certains immunosuppresseurs par exemple), une intoxication alimentaire, etc.

Ce symptôme peut être particulièrement grave et entraîner une déshydratation sévère chez le patient transplanté. Il devra donc être pris en charge dès le début de l'épisode.

Lors de l'interrogatoire, le pharmacien doit faire préciser le contexte épidémique, la notion d'un voyage récent, l'ingestion éventuelle d'aliments à risque, les prises médicamenteuses récentes (antibiotiques par exemple), les antécédents pathologiques (immunodépression, etc.),

les caractéristiques des selles et les symptômes associés (vomissements, intolérance alimentaire, fièvre, etc.).

Il devra juger rapidement de la gravité de la diarrhée. Une consultation médicale doit être recommandée notamment lorsque :

- La diarrhée dure depuis plus de quarante-huit heures,
- La diarrhée est associée à une fièvre, des vomissements empêchant la réhydratation, ou des douleurs abdominales violentes,
- Il y a présence de sang ou de glaires dans les selles,
- Ou qu'il y a altération de l'état général [104][110].

Les conseils hygiéno-diététiques sont une part importante du traitement de la diarrhée et doivent être suivis avant tout traitement médicamenteux :

- L'hydratation constitue le principal traitement des diarrhées aiguës et doit être débutée le plus tôt possible afin de limiter la déshydratation. Il est nécessaire de boire au moins 1,5 L d'eau par jour par petites quantités régulières (éviter les eaux trop riches en minéraux). La reprise de la diurèse permet d'apprécier l'efficacité de la réhydratation.

- Un régime alimentaire adapté : exclure les aliments à résidus cellulose importants (salades, choux, tomates, concombres, poireaux, etc.), les conserves en général, les aliments laxatifs (rhubarbe, épinards, pruneaux, etc.), les aliments et boissons glacées, les vins blancs et autres alcools, les laitages, etc. Préférer les fruits et légumes cuits et sans la peau (compote pomme-coing, banane, pomme ou poire au four, etc.), des féculents (pâtes, riz, semoule, etc.) [104].

Le pharmacien pourra également délivrer, en complément des mesures hygiéno-diététiques, des médicaments anti-diarrhéiques. Ces médicaments permettent de réduire le nombre de selles et la déshydratation. Ils agissent par trois mécanismes différents : ralentissement du transit, action anti-sécrétoire et adsorption [109].

- Les probiotiques :

Ces derniers sont administrés sous forme de préparations médicamenteuses ou alimentaires, contenant des bactéries anaérobies (principalement *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacteria*). Il s'agit de germes saprophytes du tube digestif, qui forment une barrière face à des bactéries pathogènes et qui facilitent la digestion de certains sucres, limitant ainsi le risque de malabsorption en cas de diarrhée.

- La diosmectite :

La diosmectite est un silicilate d'aluminium et de magnésium qui, par son pouvoir couvrant de la muqueuse digestive et sa capacité de fixation élevée, protège la muqueuse digestive.

Cependant, les propriétés adsorbantes de cette molécule peuvent interférer avec les délais et/ou les taux d'absorption d'autres molécules. Il sera donc nécessaire d'administrer tout autre médicament à distance de la diosmectite (environ une à deux heures après) [82].

- Le lopéramide :

Il appartient à la famille des opiacés. Il agit en ralentissant le transit et a un effet anti-sécrétoire modéré.

Cet anti-diarrhéique est très efficace, mais n'est pas dénué d'effets secondaires, notamment une constipation à l'origine de douleurs abdominales.

Il doit être conseillé en dernière intention, et sa prescription ne doit pas dépasser quarante-huit heures sans avis médical, notamment en cas de signe de gravité. De plus, le lopéramide est principalement métabolisé par le foie, et ne doit donc pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique où son métabolisme peut être modifié et ses effets indésirables augmentés [82].

- Les antiseptiques intestinaux :

Le plus utilisé en France est le nifuroxazide. Il a une action bactériostatique surtout sur les bactéries à Gram négatif (salmonelles, shigelles, *Yersinia*, *Campylobacter*, vibron), mais aussi sur les bactéries à Gram positif (staphylocoques et streptocoques). Il ne peut donc être conseillé qu'en cas de diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne. Il réduirait de vingt-quatre heures la durée des diarrhées aiguës [82].

Par ailleurs, le phloroglucinol, antispasmodique, peut être utilisé pour soulager les douleurs spasmodiques intestinales.

Enfin, des préparations homéopathiques peuvent également être conseillées, comme par exemple :

- *Aloe 9* Centésimales Hahnemanniennes (CH), en cas de diarrhée muqueuse brûlante faisant suite à une intoxication alimentaire,
- *China rubra 9* CH, en cas de ballonnement, de diarrhée épuisante non douloureuse et avec aggravation par l'ingestion de fruits et de lait,
- *Podophyllum peltatum 9* CH en cas de douleurs à type de crampes abdominales, diarrhée aqueuse épuisante, aggravée le matin.

En conclusion, si un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour une diarrhée, sans aucun signe de gravité, le pharmacien précisera en premier lieu les règles hygiéno-diététiques, décrites plus haut, à adopter pendant cette période. Il pourra ensuite proposer un traitement médicamenteux associé. Les probiotiques, la diosmectite, et le phloroglucinol ou un traitement homéopathique peuvent être délivrés au patient transplanté hépatique. Cependant, il faudra préciser que la diosmectite doit être prise à distance des autres médicaments et notamment des traitements immunosuppresseurs.

En revanche, le lopéramide, de par son métabolisme hépatique, est à proscrire chez l'insuffisant hépatique par mesure de précaution.

Dans tous les cas, une consultation médicale sera nécessaire en cas d'absence d'amélioration rapide.

II.4.2.2- Constipation

« La constipation est un symptôme associant un retard d'évacuation à une déshydratation des selles. Elle désigne aussi l'évacuation difficile de matière fécale dure avec sensation permanente d'évacuation incomplète, malgré une fréquence normale des selles. Le transit est considéré comme normal s'il correspond à l'émission de trois selles par jour à trois selles par semaine. Chez un sujet adulte le symptôme de constipation sera évoqué si l'émission de matière fécale est moins de trois fois par semaine » [104].

La constipation peut avoir plusieurs origines. On distingue :

- Les causes organiques :
 - Origines digestives (gastriques (cancer, sténose), intestinales, coliques (mégacôlon, etc.), rectales, anales (fissures, hémorroïdes compliquées, etc.)),
 - Et origines extradigestives (maladies métaboliques et endocriniennes (diabète, hypo- ou hyperthyroïdie, etc.), maladies neuromusculaires (maladie de Chagas, atteintes cérébro-méningées (maladie de Parkinson, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, etc.)), etc.).
- Les causes non organiques : iatrogénie, modifications alimentaires et/ou d'hygiène de vie, etc. [112][113].

L'interrogatoire réalisé par le pharmacien doit permettre de déterminer la date d'apparition des symptômes, la fréquence et la nature des selles (consistance, présence de sang, etc.) les habitudes alimentaires et l'hygiène de vie (manque d'exercice, etc.), les prises de médicaments récentes pouvant avoir des effets constipants, les éventuels symptômes associés (douleurs abdominales, ballonnements, alternance diarrhée/constipation, signes neuropsychiques (nervosité, angoisse, etc.), altération de l'état général, etc.) [104].

Les constipations d'origine organique nécessitent une consultation médicale. Les constipations d'origine non organique chez le patient transplanté hépatique, quant à elles, peuvent se traiter à l'officine.

Avant toute instauration d'un traitement médicamenteux, il est souhaitable de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques :

- Une bonne hydratation. Il est nécessaire que le patient ait un apport hydrique journalier de 1,5 L. De plus, boire un grand verre d'eau fraîche le matin, à jeun, peut faciliter l'exonération.
- Une alimentation adaptée :
 - Eviter les aliments ralentisseurs du transit : certains fruits et légumes (agrumes, banane, chou, céleris, radis, etc.), œufs frits, certaines céréales et féculents (riz, pommes de terre, etc.), etc.
 - Privilégier les aliments riches en résidus, comme les fibres alimentaires présentes dans la plupart des légumes et certains fruits, ainsi que dans le son. Elles favorisent l'accélération du transit grâce à leur effet osmotique par capture d'eau.
- Certaines règles d'hygiène :

- Maintenir une activité physique (privilégier la marche à la voiture, les escaliers à l'ascenseur, par exemple),
- Se présenter à la selle à heure fixe, sans attendre que le besoin ne se fasse ressentir,
- Prendre les repas à heures régulières [104].

Ensuite, dans le cas du patient transplanté hépatique constipé, le pharmacien pourra éventuellement conseiller certains laxatifs après s'être assuré que la constipation n'est pas un symptôme d'occlusion intestinale (en cas de doute ou de symptômes persistants, la consultation doit être conseillée) : [82][109]

- Les laxatifs de lest (mucilages (gomme sterculia, psyllium, ispaghule), fibres alimentaires) :

Ces substances augmentent de volume en présence d'eau et contribuent ainsi à modifier le volume et la consistance des selles. Elles agissent en quelques jours.

- Les laxatifs osmotiques (lactulose, sorbitol, polyéthylène glycol) :
- Ils augmentent l'hydratation et le volume du contenu colique en attirant l'eau dans la lumière intestinale.

- Les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine) :
- Ce sont des huiles minérales non digestibles qui lubrifient le contenu colique et ramollissent les selles.

- Les laxatifs stimulants (bisacodyl, dantrone, séné, etc.) :
- Ces substances augmentent la motricité et les sécrétions intestinales. Elles sont irritantes, et leur utilisation prolongée à forte dose peut entraîner, chez le patient, une accoutumance et, plus rarement la « maladie des laxatifs » avec hypokaliémie. Du fait du risque d'hypokaliémie avec certains immunosuppresseurs utilisés chez le patient transplanté hépatique, cette classe de laxatif sera proscrite chez ce dernier.

- Les laxatifs administrés par voie rectale (sorbitol, glycérol, glycérine, etc.) :
- Ils provoquent le réflexe de défécation et l'évacuation du rectosigmoïde en cinq à vingt minutes. Le pharmacien ne devra pas conseiller ce type de laxatif en première intention et déconseiller leur utilisation prolongée. Il est préférable qu'ils soient prescrits par un médecin, après diagnostic d'une constipation basse.

Enfin, des préparations homéopathiques peuvent également être conseillées, comme par exemple :

- *Alumina* 9 CH, en cas de constipation par inertie rectale, améliorée par la chaleur.
- *Bryonia* 9 CH, en cas de grande sécheresse du tube digestif, bouche sèche, douleurs articulaires associées.
- *Graphites* 9 CH, en cas de constipation chez une personne forte, selles volumineuses entourées de mucus.

- *Opium* 9 CH, en cas de parésie du tube digestif, à la suite d'une intervention chirurgicale.
- *Platina* 9 CH, en cas de constipation lors d'un voyage.

En conclusion, si un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour une constipation d'origine non organique, le pharmacien précisera en premier lieu les règles hygiéno-diététiques, décrites précédemment, à adopter pendant cette période. Il pourra ensuite proposer un traitement médicamenteux associé, et notamment un laxatif osmotique, un laxatif de lest, un laxatif lubrifiant ou un traitement homéopathique, qui sont autorisés chez le patient transplanté hépatique. Les laxatifs stimulants, irritants pour la muqueuse intestinale et hypokaliémians, sont, quant à eux, à proscrire chez ces patients, et ceux administrés par voie rectale doivent être délivrés après avis médical.

Par ailleurs, en ralentissant le péristaltisme, la constipation peut modifier la résorption d'autres médicaments, comme certains immunosuppresseurs qui peuvent être prescrits au patient transplanté hépatique. En l'absence d'amélioration rapide, le patient devra donc consulter son médecin.

II.4.3/ Patient transplanté et fièvre

La température corporelle normale se situe entre 37 et 37,5°C.

« La fièvre est définie par l'augmentation de la température corporelle centrale au-dessus de la température normale. [...] Cet état traduit l'élévation de température du « thermostat hypothalamique » au-dessus de sa valeur d'équilibre. Elle est une mesure adaptative physiologique en cas d'agression endogène ou exogène, souvent infectieuse. Elle est l'un des mécanismes de défense non spécifique de l'organisme, en connexion directe avec les autres processus de la réponse inflammatoire aiguë » [114].

La fièvre peut être le symptôme d'une infection pouvant engager le pronostic vital. Ceci est d'autant plus vrai chez le patient transplanté hépatique, de par son immunosuppression. Par conséquent, il semble indispensable que le pharmacien l'oriente vers son centre de transplantation.

Il pourra cependant être conseillé au patient de s'hydrater correctement.

II.4.4/ Patient transplanté et rhume

Le rhume correspond à « une infection virale aiguë des voies respiratoires, très contagieuse, pouvant survenir à toutes les périodes de l'année. Habituellement apyrétique, le rhume se caractérise par une inflammation d'une partie ou de l'ensemble des voies aériennes (nez, sinus, gorge, larynx, trachée et bronches) » [104]. Certains groupes d'individus y sont particulièrement sensibles, parmi lesquels on retrouve les immunodéprimés.

De nombreux virus peuvent être responsables du rhume commun : rhinovirus, virus *influenzae*, *para-influenzae*, adénovirus, etc.

La maladie est caractérisée par un début brutal, après une période d'incubation de un à trois jours. Elle est marquée par des éternuements, une douleur de gorge, des céphalées, une rhinorrhée claire, fluide et abondante, qui s'épaissit et devient purulente quelques jours plus

tard, une toux sèche et rauque. Le malade se sent également fatigué, sans appétit, et courbaturé. En l'absence de complication, les symptômes évoluent favorablement après une période de huit à dix jours. La toux et la rhinorrhée peuvent persister pendant une quinzaine de jours.

Le pharmacien est souvent le premier sollicité en cas de rhume. Son interrogatoire doit notamment faire préciser la localisation (nez et/ou gorge), les symptômes associés, la prise de médicaments. Le caractère non-spécifique des symptômes, notamment en début de maladie, doit inciter à la prudence au niveau du conseil et de la délivrance de médicaments.

Le pharmacien devra inciter le patient transplanté à consulter son médecin si ce dernier présente de la fièvre, un écoulement nasal purulent, des douleurs nasale ou auriculaire.

Dans les autres cas, le pharmacien proposera en premier lieu des mesures permettant d'éviter la dissémination de l'infection et un meilleur rétablissement :

- Du repos,
- Eviter de surchauffer les pièces de l'habitation,
- Boire suffisamment pour éviter la déshydratation,
- Utiliser des mouchoirs en papier à usage unique,
- Effectuer des lavages de nez (eau de mer, etc.),
- Se laver les mains [104].

Il existe plusieurs spécialités indiquées en cas de rhume, qui contiennent :

- Des substances décongestionnantes telles que la pseudoéphédrine. Cette dernière est contre-indiquée notamment en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée ou de problèmes cardiaques. Or il existe un risque d'hypertension chez le patient insuffisant hépatique. Donc cette molécule est à éviter chez le patient transplanté hépatique.

De plus, la pseudoéphédrine est partiellement métabolisée dans le foie en norpseudoéphédrine (métabolite actif). Elle ne pourra donc pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique où son métabolisme est modifié et sa toxicité augmentée [115][116].

- Et/ou des substances anti-histaminiques, pour calmer la rhinorrhée, telles que le maléate de chlorphénamine. Cette molécule est totalement métabolisée par le foie et ne doit donc pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique en raison du risque d'accumulation [117].

- Et/ou des substances antipyrétiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène. Comme vu précédemment, les spécialités à base de paracétamol et d'ibuprofène sont contre-indiquées chez le patient transplanté hépatique.

- Et/ou de la vitamine C.

Le pharmacien pourra également proposer un traitement homéopathique, comme par exemple :

- *Allium cepa* 9 CH, en cas d'écoulement nasal aqueux et abondant, d'éternuements épisodiques, irritant la lèvre supérieure et le pourtour des narines.

- *Kalium iodatum* 9 CH, en cas d'écoulement aqueux et abondant, brûlant, douleurs des sinus frontaux.

- *Kalium bichromicum* 9 CH, en cas de bouchons muqueux, d'écoulement jaune verdâtre.

- *Hydrastis* 9 CH, en cas de sécrétions jaunes, épaisses, adhérentes, d'écoulement collant au niveau de l'arrière gorge.
- *Sulfur iodatum* 15 CH, pour son action décongestionnante.

En conclusion, si un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour un rhume, sans aucun signe nécessitant une consultation médicale, le pharmacien ne pourra proposer qu'un traitement homéopathique. En effet, la pseudoéphédrine, le maléate de chlorphénamine, le paracétamol et l'ibuprofène, contenus dans les spécialités indiquées dans le rhume, sont contre-indiqués chez le patient insuffisant hépatique.

Il pourra alors être recommandé au patient de se rincer le nez avec une solution saline, de boire suffisamment d'eau, d'élever la tête du lit, d'éviter les fumées irritantes et d'humidifier suffisamment l'air dans la maison. Les sprays nasaux, à base d'antiseptiques ou d'huiles essentielles, pourront cependant être utilisés.

Dans tous les cas, une consultation médicale sera nécessaire en cas d'absence d'amélioration rapide ou d'apparition de signe d'infection (fièvre, etc.).

II.4.5/ Patient transplanté et toux

« La toux est un réflexe physiologique complexe destiné à maintenir la perméabilité des voies aériennes, en éliminant un excès de sécrétions et/ou de particules étrangères. [...] La toux est toujours pathologique ». [104]

Dans la plupart des cas, le patient atteint d'une toux se tournera en premier lieu vers le pharmacien. Après un interrogatoire faisant préciser la date et l'heure d'apparition de la toux, les facteurs déclenchants, la fréquence et le rythme, l'intensité, le timbre et la tonalité, ainsi que les symptômes associés et les prises médicamenteuses, et après avoir déterminé s'il s'agit d'une toux sèche ou productive, le pharmacien rappellera au patient quelques conseils simples, comme :

- Supprimer les polluants et les contaminants aériens tels que le tabac par exemple,
- Humidifier l'air, éviter les changements brusques de température et ne pas sortir par temps de brouillard,
- Boire des boissons chaudes (infusions, etc.) plutôt que des boissons froides [104].

Dans tous les cas, le pharmacien devra orienter le patient vers une consultation médicale :

- En cas de fièvre qui pourrait être signe d'une infection virale ou bactérienne,
- Si le patient est asthmatique,
- En l'absence d'amélioration après quelques jours de traitement [104].

II.4.5.1- Toux sèche

« La toux sèche, souvent quinteuse est fatigante ; elle aggrave progressivement l'irritation des voies aériennes et elle est un agent de dissémination des germes, par les mouvements expiratoires violents qu'elle provoque » [104].

Elle peut avoir plusieurs causes, et notamment, la bronchite aiguë (toux douloureuse avec sensation de brûlure thoracique), la coqueluche (toux quinteuse caractéristique), les laryngites et pharyngites, les fausses routes, une iatrogénie, le cancer du larynx, etc.

La toux sèche chronique quant à elle, peut avoir pour cause : le tabac, un trouble psychique et/ou nerveux (stress, etc.), un cancer bronchique ou une iatrogénie.

Après avoir rappelé les mesures d'hygiène, le pharmacien pourra conseiller des médicaments antitussifs.

- Les antitussifs opiacés (codéine, dextrométhorphan) :

Comme spécifié précédemment, la codéine peut entraîner un ralentissement du péristaltisme et donc diminuer la résorption de certains médicaments. Elle est donc à éviter chez le patient transplanté hépatique du fait de ses nombreux traitements pour prévenir le rejet de greffe [82].

- Les antitussifs anti-histaminiques (oxomémazine) :

L'oxomémazine est à utiliser avec prudence chez le patient insuffisant hépatique car il existe un risque d'accumulation de l'anti-histaminique chez ce type de patient. De plus, les phénothiazines, famille à laquelle appartient cette molécule, ont un effet hypertenseur. Il sera donc préférable de ne pas l'utiliser chez le patient transplanté hépatique [82].

Le pharmacien pourra également proposer un traitement homéopathique, comme par exemple :

- *Bryonia alba* 5 CH, en cas de toux sèche, douloureuse et nocturne, associée à une sécheresse du nez et de la bouche et à une soif intense.
- *Drosera rotundifolia* 15 CH, en cas de toux spasmodique avec une sensation permanente de chatouillement de la gorge poussant l'individu à tousser très fréquemment, surtout la nuit.
- *Ipeca* 5 CH, en cas de toux spasmodique avec suffocation ou en cas de quintes de toux, pouvant entraîner des nausées et des vomissements.
- *Cuprum metallicum* 9 CH, lorsque la toux est calmée juste après avoir bu une gorgée d'eau froide.
- *Rumex crispus* 5 CH, en cas de toux apparaissant avec le début d'une rhinopharyngite. Cette toux est souvent déclenchée par les courants d'air, et aggravée par l'inspiration d'air froid.
- *Coccus cacti* 7 ou 9 CH, en cas de toux sèche nocturne de type coqueluche.

En l'absence d'amélioration de la symptomatologie dans les trois à cinq jours, le pharmacien devra impérativement orienter le patient vers son médecin.

En conclusion, la toux est un symptôme qui peut avoir différentes origines (infections respiratoires, grippe, allergie, asthme, coqueluche, irritation, etc.). Lorsqu'un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour une toux sèche, sans aucun signe nécessitant une consultation médicale, le pharmacien précisera en premier lieu les mesures d'hygiène, citées plus haut, à adopter pendant cette période. En ce qui concerne les traitements médicamenteux associés, les antitussifs opiacés et anti-histaminiques sont à

proscrire chez le patient transplanté hépatique par mesure de précaution. Le pharmacien pourra alors délivrer un traitement homéopathique ou éventuellement un sirop à base d'hélicidine qui ne présente aucune contre-indication chez l'insuffisant hépatique [83].

Dans tous les cas, une consultation médicale sera nécessaire en cas d'absence d'amélioration rapide ou d'apparition de signes d'infection (fièvre, pâleur, transpiration, etc.).

II.4.5.2- Toux grasse

« La toux grasse ou productive débarrasse l'arbre trachéo-bronchique des poussières des corps étrangers et de l'hypersécrétion réactionnelle à différents processus (irritatifs, inflammatoires, allergiques). Ce type de toux doit être respecté et même facilité » [104].

La toux aiguë grasse fait généralement suite à une période de toux sèche et peut être due à une surinfection bactérienne, une infection virale bronchique ou pulmonaire.

La toux chronique productive, qui persiste depuis plus de trois ou quatre semaines, peut être due, quant à elle, à une bronchopneumopathie infectieuse, une obstruction bronchique, une immunodépression, etc.

Après avoir rappelé les mesures d'hygiène, le pharmacien pourra conseiller au patient transplanté hépatique un muco-modificateur en cas de toux aiguë productive :

- Des fluidifiants bronchiques, comme la N- acétylcystéine, si les expectorations sont très visqueuses et très élastiques. Cependant, cette molécule subit un effet de premier passage hépatique important. Celui-ci peut être diminué en cas d'insuffisance hépatique et donc augmenter les effets toxiques de la N-acétylcystéine (notamment une intolérance digestive). Elle est donc à proscrire chez les patients insuffisants hépatiques [82].

- Un mucolytique, comme la carbocystéine, si les expectorations sont plus fluides. Cependant, tout comme la N-acétylcystéine, cette molécule subit un effet de premier passage hépatique important qui peut être diminué en cas d'insuffisance hépatique. Les effets toxiques de la carbocystéine, notamment une intolérance digestive, peuvent alors être augmentés. Cette molécule est donc à proscrire chez les patients insuffisants hépatiques [82].

- Ou l'ambroxol qui possède des propriétés expectorantes [82].

Des médicaments homéopathiques peuvent également être utilisés :

- *Antimonium tartaricum* 5 CH, lorsque la toux est grasse avec une forte production de mucosité.

- *Ipeca* 5 CH, en cas de toux spasmodique avec suffocation ou en cas de quintes de toux, pouvant entraîner des nausées et des vomissements, caractérisée par une importante production de mucus.

Dans tous les cas, il est préférable d'orienter le patient transplanté vers une consultation médicale pour vérifier la présence d'une éventuelle infection.

En conclusion, si un patient transplanté hépatique se présente à l'officine pour une toux grasse, sans aucun signe nécessitant une consultation médicale, le pharmacien devra préciser en premier lieu les mesures d'hygiène, citées plus haut, à adopter pendant cette période. La N-acétylcystéine et la carbocystéine étant à proscrire chez le patient insuffisant hépatique, le

pharmacien ne pourra proposer qu'un traitement par ambroxol, dont l'utilisation est possible chez le patient transplanté hépatique, ou un traitement homéopathique, qui ne présente pas de contre-indication chez ce type de patient.

Dans tous les cas, une consultation médicale sera nécessaire en cas d'absence d'amélioration rapide ou en cas d'apparition de signes d'infection.

II.4.6/ Patient transplanté et lésion cutanée

Une incidence importante de tumeurs cutanées *de novo* est observée chez le patient transplanté hépatique (le risque de mélanome est dix fois supérieur à celui d'un patient non transplanté). Ce risque, plus important chez les sujets à peau claire, augmente avec le recul post-greffe, d'où la nécessité d'une consultation dermatologique annuelle de dépistage. [30][57]

Une étude a mis en évidence chez certains patients transplantés hépatiques :

- Des effets cutanés liés aux traitements immunosuppresseurs : hypertrichose, hyperplasie gingivale, acné, atrophie cutanée, purpura de Bateman, hyperplasie sébacée,
- Des lésions infectieuses : érysipèle, folliculite, infections fongiques banales, herpès cutanéomuqueux, zona, verrues,
- Et des pathologies tumorales : kératoses actiniques, carcinomes cutanés [118].

Etant donné le potentiel mortel des néoplasies cutanées et des infections, leur dépistage précoce est crucial. Tout patient transplanté hépatique se présentant à l'officine avec des lésions cutanées inexpliquées devra être orienté vers son centre de transplantation.

CONCLUSION

La transplantation hépatique est le traitement le plus efficace des maladies hépatiques graves à leur stade terminal. Les résultats sont satisfaisants ; en effet, entre 1993 et 2011, la survie d'un receveur ayant reçu une greffe hépatique est de 93% à un mois, 84,1% à un an, 72,5% à cinq ans et 62,3% à dix ans [26].

Cependant, la demande actuelle est telle que le nombre de candidats nécessitant une greffe hépatique excède le nombre d'organes disponibles. Il est donc important de poursuivre la promotion du don d'organes en France afin d'éviter une sélection trop sévère des candidats.

De plus, la survenue à long terme de complications de l'immunosuppression, impose de développer des protocoles d'immunosuppression permettant de s'affranchir des effets secondaires des immunosuppresseurs actuels. D'autres voies de recherche sont actuellement en cours, et notamment le développement des techniques de prélèvement à cœur arrêté et l'utilisation pertinente du don intrafamilial qui pourraient en partie compenser la pénurie d'organes. L'identification par signature moléculaire des patients tolérants chez qui l'immunosuppression pourrait être interrompue et l'induction de tolérance, par déplétion lymphocytaire ou blocage du signal de co-stimulation lymphocytaire, sont, quant à elles, les voies de recherche les plus avancées pour limiter les complications de l'immunosuppression [119].

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans le suivi du patient transplanté hépatique. En effet, il a pour mission notamment :

- D'aider le patient transplanté à comprendre l'utilité de ses traitements immunosuppresseurs pour une meilleure observance de ceux-ci, afin de limiter le risque de rejet du greffon.

Pour cela, il est important d'expliquer correctement les modalités de prise des différents médicaments, les effets indésirables pouvant survenir avec ces traitements et la conduite à tenir si l'un d'eux survient, etc.

- De le sensibiliser aux risques de l'automédication sans conseil pharmaceutique ou médical.

- Mais aussi de le soutenir et l'accompagner au cours de son traitement, en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de l'apparition d'une éventuelle complication, de baisse de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Légifrance, Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, article 38 [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&dateTexte=&categorieLien=id#JORFARTI000020879490>, consulté le 08/01/14
- [2] Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Traduction de la 10^{ème} édition originale. Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2007. 506 p.
- [3] Centre hépato-biliaire, hôpital Paul Brousse [En ligne] www.chb.aphp.fr, consulté le 13/03/13
- [4] J. Cinqualbre. Abrégés : Greffe d'organes. Masson, Paris, 2004. 414 p.
- [5] Transhepate, Fédération Nationale des Déficiants et Transplantés Hépatiques [En ligne], http://www.transhepate.org/wordpress/?page_id=38, consulté le 13/03/13
- [6] Jean-Frédéric Blanc, Charles Balabaud, Sébastien Lepreux, Paulette Bioulac-Sage. Histophysiologie hépatique. EMC - Hépatologie 2002: p.1-13 [Article 7-005-A-10].
- [7] Association Maladie Foie Enfant, Description du foie [En ligne], <http://www.maladie-de-foie-enfant.org/les-maladies/description-du-foie/>, consulté le 15/03/13
- [8] M. Maitre, J.F. Blicklé. Métabolismes hépatiques. EMC - Hépatologie 2008: p.1-16 [Article 7-005-B-10].
- [9] Von Wilamowitz-Moellendorff A, Hunter RW, García-Rocha M, Kang L, López-Soldado I, Lantier L, Patel K, Pegg MW, Martinez-Pons C, Voss M, Calbó J, Cohen PT, Wasserman DH, Guinovart JJ, Sakamoto K, Glucose-6-Phosphate-Mediated Activation of Liver Glycogen Synthase Plays a Key Role in Hepatic Glycogen Synthesis. PubMed - Diabetes. 2013 [Article 23990365]
- [10] J-H. Weil. Biochimie Générale. 10^{ème} édition. Dunod, Paris, 2005. 726 p.
- [11] G. Furelaud, Glucides et lipides, des sources d'énergie pour l'organisme [En ligne], <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/glucose-lipides/glucip.htm>, consulté le 12/09/13
- [12] G. Pescarmona, Hexose Monophosphate Shunt (Pentose Phosphate Cycle) [En ligne], <http://flipper.diff.org/app/pathways/1557>, consulté le 30/09/13

- [13] Académie de Dijon, Banque de schémas- SVT, Catabolisme. Glycolyse : une production d'ATP en absence de dioxygène [En ligne], http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php?id_article=1279, consulté le 30/09/13
- [14] Régulation de la néoglucogénèse [En ligne] <http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/3Neoglucogenese/1Neoglucogenese.htm> consulté le 30/09/13
- [15] D. Bauchart, D. Gruffat, B. Graulet, D. Durand, Production et stockage des triglycérides par le foie. EMC – Cahier de nutrition et de diététique, vol. 32, n°4 1997 : p. 233. [Article 53]
- [16] A. Kouatchet, E. Lebas, Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée [En ligne] Réanimation, vol 16, n° 4 2007 : p. 302-309. [Article 64729]
- [17] F. Bermann, Rôle probable de l'ammoniac dans les incoordinations motrices transitoires des chevaux de course [En ligne], http://www.fbermann.com/Role-probable-de-l-ammoniac-dans-les-incoordinations-motrices-transitoires-des-chevaux-de-course_a28.html, consulté le 21/10/13
- [18] N. Dali-Youcef, J.-L. Schlienger. Métabolisme de l'alcool. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2012 p. 1-7 [Article 10-384-A-10]
- [19] J.-L. Ader, F. Carré, A.T. Dinh-Xuan, M. Duclos, N. Kubis, J. Mercier, F. Mion, C. Préfaut, S. Roman. Physiologie. 2^{ème} édition. Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2006. 433 p.
- [20] A. C. Guyton, J. E. Hall, Précis de physiologie médicale. 10^{ème} édition. Piccin Nuova Libreria, Padoue, Italie, 2003. 1048 p.
- [21] N. Chignard, O. Chazouillères, C. Housset, Sécrétion biliaire – EMC. Hépatologie 2006 : p. 1-11 [Article 7-006-B-10]
- [22] M. Souidi, M. Parquet, S. Dubrac, C. Lutton, Les nouvelles voies de la biosynthèse des acides biliaires. EMC - Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol 25, n° 1 2001 p. 81 [Article 15]
- [23] François Trivin. Physiologie de la bilirubine. EMC - Hépatologie 1998 p. 1-0 [Article 7-014-A-10].
- [24] Biochimie du sang [En ligne], <http://www.unifr.ch/biochem/assets/files/dreyer/cours/Sang-3.pdf>, consulté le 13/06/13
- [25] C. Guguen-Guillouzo, A. Corlu, Cycle cellulaire hépatocytaire et contrôle de la régénération du foie. EMC - Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol 30, n° 1 2006 p. 85

- [26] Agence de la Biomédecine, Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France [En ligne] <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>, consulté le 02/10/13
- [27] HAS, Indications de la transplantation hépatique, texte des recommandations –Version courte- 19 et 20 janvier 2005, Lyon, [En ligne] <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/100267/resultatrecherche/43>, consulté le 02/10/13
- [28] R. Moirand, Y. Deugnier. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. EMC - Hépatologie 2000;1-8 [Article 7-034-B-12]
- [29] R. Moirand, M. Latournerie, E. Bardou-Jacquet, C. Le Lan, P. Brissot, Cirrhose alcoolique. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2011 p. 1-11 [Article 4-0325]
- [30] C. Duvoux, B. Malassagne, J.-M. Métreau, C. Hézole, D. Cherqui, Transplantation hépatique de l'adulte : indications, résultats, suivi post-opératoire. EMC - Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol 24, n° 5 2000 p. 557-566 [Article 12]
- [31] P. Soussan, C. Le Pendeven, Virus de l'hépatite C. EMC - Biologie médicale 2010 p. 1-11 [Article 90-55-0115]
- [32] C. Buffet, Prise en charge et surveillance de la cirrhose. EMC - Hépatologie 2010 p. 1-10 [Article 7-034-B-12]
- [33] R. Poupon, Cirrhose biliaire primitive. EMC - Hépatologie 2010 p.1-7 [Article 7-015-A-60]
- [34] C. Chardot, A.A. Darwish, E. Jacquemin, Atrésie des voies biliaires. EMC - Hépatologie 2009 p. 1-12 [Article 7-070-A-10]
- [35] S. Benmiloud, Z. Lakhssassi, I. Lafram, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hidou, Le syndrome d'Alagille. EMC - Journal de pédiatrie et de puériculture vol 22, n°6, 2009 p. 278-285
- [36] A. Masmoudi, I. Hadj-Taieb, Forme anictérique d'une cholestase intrahépatique familiale et progressive (syndrome de Byler). EMC - Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol 135, n°3, 2008 p. 228-230
- [37] Édouard Bardou-Jacquet, Richard Lorho, Transplantation hépatique : qui peut en bénéficier et quand doit-on l'envisager ? EMC - La Presse Médicale vol 38, n°9, 2009 p. 1258-1265
- [38] C. Antoine, O. Scatton, M. Thuong, La greffe hépatique en France : aspects réglementaires – EMC. Médecine et droit 2013 [Article 10.1016]

[39] Légifrance, Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, version consolidée au 24 mars 2012 [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469>, consulté le 13/06/13

[40] Légifrance, Décret n°90-845 du 24 septembre 1990 relatif aux activités de transplantations d'organes nécessitant un traitement immunodépresseur, Version consolidée au 26 juillet 2005 [En ligne], <http://www.legifrance.com/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000716696>, consulté le 08/10/13

[41] Légifrance, Décret n° 2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [En ligne], http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=FC918553B42CC6C7DD2082B80B1EAEBA.tpdjo16v_1?cidTexte=JORFTEXT000000796106&categorieLien=id, consulté le 08/10/13

[42] Directive 2010/45/UE du Parlement Européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation [En ligne], <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:207:0014:0029:FR:PDF>, consulté le 08/10/13

[43] Légifrance, Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (1), Version consolidée au 09 juillet 2011 [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>, consulté le 08/10/13

[44] Légifrance, Décret n° 2009-217 du 24 février 2009 relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020308356&categorieLien=id>, consulté le 08/10/13

[45] Légifrance, Décret n°97-306 du 1 avril 1997 relatif aux conditions d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), Version consolidée au 27 mai 2003 [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000382701>, consulté le 08/10/13

[46] C. Francoz, H. Mal, F. Durand, Anomalies pulmonaires au cours des maladies hépatiques EMC - Pneumologie 2005 p. 1-10 [Article 6-062-D-30]

- [47] Y. Calmus, D. Glotz, Altération de la fonction rénale et hypertension artérielle après transplantation hépatique [En ligne], <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1020.pdf>, consulté le 20/01/14
- [48] C. Jacquelinet, B. Audry, F. Pessione, C. Antoine, B. Loty, Y. Calmus, Règles d'attribution des greffons hépatiques. EMC - La Presse Médicale, vol 37, n°12, 2008 p. 1782-1786
- [49] I. Roitt, A. Rabson, Immunologie médicale. Maloine, Paris, 2002. 272 p.
- [50] M. Ebbo, A. Grdos, N. Schleinitz, E. Vivier, F. Vély, Infections et immunité, nouveaux concepts : Cellules Natural Killer, cellules lymphoïdes innées et immunité innée. EMC - La revue de médecine interne, vol 34, n°S1, 2013 p. A19-A23
- [51] J. Clot, Introduction à l'immunologie. EMC - Appareil locomoteur 2003 p. 1-8 [Article 14-012-A-10]
- [52] M. Simon, De l'immunité innée à l'immunité adaptative & Complexe majeur d'histocompatibilité [En ligne] <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>, consulté le 13/06/13
- [53] A. Hulin, Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. EMC - Annales Pharmaceutiques Françaises vol 66, n°2, 2008 p. 102-114
- [54] N. Guillaume, V. Gouilleux-Gruart, N. Machu-Prestaux, J.-F. Claisse, J.-C. Capiod, J.-J. Lefrère, Quid des implications physiopathologiques de l'expression de ZAP-70 dans les cellules lymphoïdes B ? John Libbey - Hématologie volume 12, n°4, 2006 [Article 253-61]
- [55] N. Pallet, P. Beaune, C. Legendre, D. Anglicheau, Rapamycine et inhibition de mTOR : des voies de signalisation aux applications cliniques. John Libbey - Annales de Biologie Clinique, vol 64, n°2, 2006 p. 107-115
- [56] Y. Calmus, Transplantation hépatique : Les progrès depuis 20 ans. EMC - La Presse Médicale, vol 38, n°9, 2009 p. 1254-1257
- [57] A. Colly, E. De Martin, D. Samuel, Traitement et suivi post-greffe – EMC. Hépatologie 2013 : p. 1-12 [Article 7-043-B-10]
- [58] J.P. Delmont, A. Bourgeon, La transplantation hépatique : les aspects médicaux – Masson, Paris, 1992, 150 p.

- [59] L. Sulpice, V. Desfourneaux, M. Rayar, B. Meunier, M. Lakehal, K. Bentabak, A. Graba, K. Boudjema. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2013 p. 1-27 [Article 40-790]
- [60] Larousse Médical édition 2006, Kehr (drain de) [En ligne], <http://www.larousse.fr/archives/medical>, consulté le 29/11/13
- [61] S. Daldoul, A. Moussi, A. Zaouche, Drainage de la voie biliaire principale par drain de Kehr et cholépéritoine : prise en charge. EMC - Journal de Chirurgie Viscérale, vol 149, n°3, 2012 : p. 192-198
- [62] Soins infirmier.com [En ligne], http://www.soins-infirmiers.com/fonction_hepatique.php, consulté le 29/11/13
- [63] S. Buyse, F. Durand, Évaluation de l'état nutritionnel au cours de la cirrhose : méthodes, limites et implications. EMC - Nutrition clinique et métabolisme, vol 18, n°3, 2004 p.120-126
- [64] S. Roland, M. Cohard, S. Halimi, J.P. Zarski, Retentissement endocrinologique de l'insuffisance hépatique, conséquences hépatiques des endocrinopathies. EMC - Endocrinologie-Nutrition, 1996
- [65] Y. Calmus, G. Pageaux, Insuffisance rénale après transplantation hépatique. EMC - La Presse Médicale, vol 38, n°9, 2009 p.1314-1318
- [66] M.H. Denninger, Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie. EMC - Revue francophone des laboratoires, vol 36, n° 387, 2006 p.35-47
- [67] Q. Timour, Prescription des médicaments en cas d'insuffisance hépatique et rénale. EMC - Médecine buccale 2010 p.1-5
- [68] R. Fuzier, A.-S. Richez, J.M. Péron, G. Durrieu, J.P. Maguès, Analgésie postopératoire en situation particulière : l'insuffisant hépatique. EMC - Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Évaluation et traitement de la douleur, p. 669-676
- [69] Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, J. Calop, S. Limat, C. Fernandez, G. Aulagner – Pharmacie clinique et thérapeutique – 4ème édition – Elsevier Masson, 2012 – Chapitre 57 : traitement médicamenteux de la greffe, p. 1165 à 1191
- [70] Y. Calmus, S. Dharancy, Quelle est la place des inhibiteurs de la mTOR en transplantation hépatique ? EMC - Gastroentérologie Clinique et Biologique vol 33, n° S4, 2009 p. 245-246
- [71] Y. Calmus, Immunosuppression après transplantation hépatique. EMC - La Presse Médicale vol 38, n°9, 2009 p. 1307-1313

- [72] E. Thervet, J. Zuber, R. Sberro, G. Canaud, D. Anglicheau, R. Snanoudj, M.-F. Mamzer-Bruneel, F. Martinez, C. Legendre, Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. EMC - Néphrologie & Thérapeutique vol 7, n°7, 2011 p. 566-581
- [73] T. Assmann, B. Homey, T. Ruzicka, Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. EMC - Immunopharmacology volume 47, 2000, p. 203–213
- [74] Martindale : The complete drug reference. 4ème édition [En ligne], <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>, consulté le 23/10/13
- [75] Novartis Pharmaceuticals Corporation, Néoral® Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) modified, Néoral® Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) modified [En ligne], <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>, consulté le 03/01/13
- [76] Coukell AJ, Plosker GL, Cyclosporin microemulsion (Neoral). A pharmacoeconomic review of its use compared with standard cyclosporin in renal and hepatic transplantation. PubMed – Pharmacoeconomics, 1998, p. 691-708
- [77] European Medicines Agency, Résumé des caractéristique du produit Advagraf® [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000712/WC500022234.pdf, consulté le 03/01/13
- [78] B. Mégarbane, L. Kontar, Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. EMC – Réanimation vol 15, n°4, 2006 p. 303-309
- [79] AFSSAPS, Information destinée aux professionnels de santé : Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse [En ligne], http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6ce69646d8057c4b0bba19dea0500a16.pdf, consulté le 15/01/14
- [80] M Neuman, Effets métaboliques et interactions médicamenteuses provoqués par certaines substances d'origine végétale : pamplemousse, millepertuis et ail. EMC - La Presse Médicale, vol 31, n° 30, 2002 p. 1416-1422
- [81] D. Levêque S. Wisniewski F. Jehl, Interactions médicamenteuses avec les agents anti-infectieux : rôle de la P-glycoprotéine. EMC – Antibiotiques, vol 3, n°4, 2001 p. 207-214
- [82] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [En ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/>, consulté le 24/10/13
- [83] Ciclosporine [En ligne], <http://www.lab-cerba.com/pdf/0159F.pdf>, consulté le 27/01/14
- [84] Centre de référence sur les agents tératogènes [En ligne], <http://www.lecrat.org/medicament.php3>, consulté le 22/10/13

- [85] C. Le Jeune, Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse. EMC - La revue de médecine interne, vol 32, n°S1, 2011 p. 31 [71] Haute Autorité de Santé, Cellcept® Mycophénolate mofétil [En ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf , consulté le 22/10/13
- [86] A. Biola, M.Pallardy, Mode d'action des glucocorticoïdes. EMC - La Presse Médicale, 200, vol 29, n° 4, p. 215
- [87] Faculté de médecine Pierre et Marie Curis, Chapitre 14 : corticostéroïdes [En ligne], <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>, consulté le 21/10/13
- [88] S. R. Penzak, E. Formentini, R. M. Alfaro, M. Long, V. Natarajan, J. Kovacs, Prednisolone Pharmacokinetics in the Presence and Absence of Ritonavir After Oral Prednisone Administration to Healthy Volunteer. Medscape multispeciality – Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2005 p. 573-580.
- [89] J.-L. Schlienger, Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments. EMC - AKOS (Traité de Médecine), 2013, p.1-9
- [90] C. Le Jeune, Pharmacologie des glucocorticoïdes. EMC - La Presse Médicale, 2012, vol 41, n°4, p. 370-377
- [91] M. Pineton de Chambrun, B. Wechsler, D. Saadoun, Corticothérapie. EMC - AKOS (Traité de Médecine), 2013, p. 1-7
- [92] R.-L. Roberts, R.-B. Gearry, M.-L. Barclay and M.- A. Kennedy, IMPDH1 promoter mutations in a patient exhibiting azathioprine resistance. The Pharmacogenomics Journal
- [93] M. Moulin, A. Coquerel, Pharmacologie. 2^{ème} édition. Masson, Paris, 2002. 845 p.
- [94] E. Morelon, Les rapamycines, nouveaux immunosuppresseurs : des mécanismes d'action aux applications cliniques. John Libbey - Médecine thérapeutique, vol 7, n°2, 2001 [Article 152-6]
- [95] S. Aymé, Médecine prédictive : Mythe et réalité, Actualité et dossier en santé publique n° 34, 2001 p. 50-51
- [96] B. Vinet, P. Morissette, L'acide mycophénolique en transplantation : mécanisme d'action, métabolisme et « monitoring » sérique, Ann. Biol. Clin. Qué. 2001, p. 11-14
- [97] Orphanet, le portail des médicaments orphelins et des maladies rares [En ligne], <http://www.orpha.net/>, consulté le 15/01/14

- [98] Haute Autorité de Santé, Cellcept[®] Mycophénolate mofétil [En ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf, consulté le 25/10/13
- [99] Information hospitalière, globulines antilymphocytaires Fresenius 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [En ligne], <http://www.informationhospitaliere.com/medicament-3130-globulines-antilymphocytaires-fresenius-20-mg-ml-solution-diluer-perfusion.html>, consulté le 25/10/13
- [100] Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse, La vie après la greffe [En ligne], <http://www.centre-hepato-biliaire.org/transplantation/apreslagreffe/index.phtml>, consulté le 05/12/13
- [101] G.P. Pageaux, Le suivi d'un malade transplanté hépatique à distance de la greffe [En ligne], <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1023.pdf>, consulté le 5/12/13
- [102] Médicaments.gouv.fr, Automédication [En ligne], <http://www.sante.gouv.fr/automedication.html>, consulté le 18/11/13
- [103] Légifrance, Article R4235-48 [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224>, consulté le 18/11/13
- [104] J.P. Belon, Abrégés Conseils à l'officine : Aide au suivi pharmaceutique et à l'éducation thérapeutique du patient. 7^{ème} édition. Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2009. 465 p.
- [105] C. Francoz, F. Durand, Prise en charge à long terme des transplantés hépatiques. John Libbey - Hépato-Gastro, vol 11, n°6, 2004 [Article 415-21]
- [106] D. Ardid, Usage et mésusage des antalgiques. EMC - Revue du rhumatisme, vol 76, n°6, 2009, p. 573-579
- [107] R. Dallel. Antalgiques. EMC - Médecine buccale 2010 p. 1-13
- [108] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Thésaurus des interactions médicamenteuses [En ligne], http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/98c755303b2878b3c8ea7b27519796f2.pdf, consulté le 06/01/14
- [109] M. Talbert, G. Willoquet, R Gervais, Le guide pharmaco-clinique, Le Moniteur des pharmacies, Wolters Kluwer France, 2009. 1063 p.
- [110] A. Pariente. Diarrhée aiguë : du symptôme au diagnostic. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2011 p. 1-3 [Article 1-0380]

- [111] D. Carré. Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies. EMC - Gastro-entérologie 2004 p.1-26 [Article 9-001-B-76]
- [112] V. Giraud. Constipation. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 1998 p.1-4 [Article 1-0320]
- [113] G. Bommelaer, M. Dapoigny. Motricité digestive : pharmacologie et méthodes d'exploration. EMC - Gastro-entérologie 1999 p.1-8 [Article 9-008-A-10]
- [114] X. Nicolas, M. André, F. Simon, F. Klotz. Fièvre. EMC - Maladies infectieuses 2003 p. 1-10 [Article 8-003-P-10]
- [115] Résumé des caractéristiques du produit, Humex[®] rhinite allergique [En ligne], http://www.humex.fr/uploads/rcp/rcp_rhinite.pdf, consulté le 06/01/14
- [116] Résumé des caractéristiques du produit, Sinutab[®] [En ligne], <http://bijsluiters.faggafmips.be/DownloadLeafletServlet?id=120975>, consulté le 06/01/14
- [117] Résumé des caractéristiques du produit, Drill Rhume[®] [En ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231323.htm>, consulté le 07/01/14
- [118] D. Salard, N. Parriaux, C. Derancourt, F. Aubin, S. Bresson-Hadni, J.-P. Miguët, R. Laurent, Manifestations dermatologiques chez les transplantés hépatiques, étude épidémiologique et clinique chez 86 malades. EMC - Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, vol 129, n°10, 2002, p. 1134-1138
- [119] C Duvoux, D. Samuel, La transplantation hépatique. EMC - Gastroentérologie Clinique et Biologique, vol. 33, n°8-9, 2009 p. 868-881

ANNEXES

Annexe 1 : La ciclosporine : Fiche d'informations au patient.

Ciclosporine

La ciclosporine est une molécule dite **immunosuppressive**.

Elle vous a été prescrite suite à votre transplantation afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **2 fois par jour**, à **12 heures d'intervalle** (matin et soir) et à **heure régulière**.

Il peut être pris pendant ou en dehors du repas.



En cas d'oubli d'une prise:

- Oubli de **moins de 6 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 6 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Troubles rénaux
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
- Hypertension artérielle
- Hyperpilosité
- Tremblements des extrémités
- Hypertrophie gingivale et saignement des gencives

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil de façon prolongée et sans protection
- Vous ne devez pas consommer de jus de pamplemousse ni de millepertuis
- Vous devez éviter l'automédication. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par ciclosporine, vous devez effectuer une surveillance biologique:

- Concentration de ciclosporine dans le sang, pour adapter la posologie.
- Créatininémie

Vous devez également surveiller votre tension artérielle.

VOS NOTES:

.....

.....

.....

.....

.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



Tacrolimus

Le tacrolimus est une molécule dite **immunosuppressive**.

Elle vous a été prescrite suite à votre transplantation afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **2 fois par jour**, à **12 heures d'intervalle** (matin et soir) et à **heure régulière**. Il doit être pris à **jeun**, 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas.



En cas d'oubli d'une prise:

- Oubli de **moins de 6 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 6 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Troubles rénaux
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
- Troubles hématologiques (baisses des plaquettes, globules rouges et blancs)
- Troubles du métabolisme (hyperglycémie, hyperkaliémie...)
- Troubles cutanés (acné...)
- Hypertension artérielle, céphalées, tremblements, confusion, douleurs

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil de façon prolongée et sans protection
- Vous ne devez pas consommer de jus de pamplemousse ni de millepertuis
- Vous devez éviter l'automédication. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par tacrolimus, vous devez effectuer une surveillance biologique:

- Concentration de tacrolimus dans le sang, pour adapter la posologie.
- Créatininémie

Vous devez également surveiller votre tension artérielle.

VOS NOTES:

.....

.....

.....

.....

.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



Tacrolimus (Forme à libération prolongée)

Le tacrolimus est une molécule dite **immunosuppressive**.

Elle vous a été prescrite suite à votre transplantation afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **1 fois par jour, à heure régulière**. Il doit être pris **à jeun**, 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas.



En cas d'oubli d'une prise:

- Oubli de **moins de 12 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 12 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Troubles rénaux
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
- Troubles hématologiques (baisse des plaquettes, globules rouges et blancs)
- Troubles du métabolisme (hyperglycémie, hyperkaliémie...)
- Troubles cutanés (acné...)
- Hypertension artérielle, céphalées, tremblements, confusion, douleurs

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil de façon prolongée et sans protection
- Vous ne devez pas consommer de jus de pamplemousse ni de millepertuis
- Vous devez éviter l'automédication. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par tacrolimus, vous devez effectuer une surveillance biologique:

- Concentration de tacrolimus dans le sang, pour adapter la posologie.
- Créatininémie

Vous devez également surveiller votre tension artérielle.

VOS NOTES:

.....

.....

.....

.....

.....

.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



Les corticoïdes: prednisone et prednisolone

Les corticoïdes vous ont été prescrits suite à votre transplantation, en association à d'autres immunosuppresseurs afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **1 fois par jour, le matin, à heure régulière**. Il doit être pris **au cours d'un repas**.



En cas d'oubli d'une prise:

- Oubli de **moins de 12 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 12 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Troubles digestifs (ulcères gastro-intestinaux)
- Troubles du métabolisme (hyperglycémie, hypokaliémie, rétention hydro-sodée)
- Troubles musculo-squelettiques (ostéoporose)
- Hypertension artérielle, œdème, prise de poids, excitation

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez limiter vos apports en sel
- Vous devez éviter l'automédication, et notamment, proscrire l'aspirine à des doses supérieures ou égales à 1 gramme par prise ou 3 grammes par jour, prendre les topiques gastro-intestinaux et les anti-acides à distance des corticoïdes, etc. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par corticoïdes, vous devez effectuer une surveillance de la kaliémie.

VOS NOTES:

.....
.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



Azathioprine

L'azathioprine est une molécule dite **immunosuppressive**.

Elle vous a été prescrite suite à votre transplantation afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **1 fois par jour**, à **heure régulière**. Il doit être pris **au cours d'un repas**.



En cas d'oubli d'une prise:

- Oubli de **moins de 12 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 12 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Hématotoxicité
- Troubles digestifs (nausées, vomissements)
- Troubles hépatiques
- Hypersensibilité

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil de façon prolongée et sans protection
- Vous devez mettre en place une mesure contraceptive, avec votre médecin
- Vous devez éviter l'automédication. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par azathioprine, vous devez effectuer une surveillance régulière de la Numération Formule Sanguine (NFS).

VOS NOTES:

.....
.....
.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.



Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est une molécule dite **immunosuppressive**.

Elle vous a été prescrite suite à votre transplantation afin d'empêcher votre organisme de rejeter le foie qui vous a été greffé.

La bonne observance à votre traitement est indispensable pour éviter ce phénomène de rejet.

Le médicament est à prendre **2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle** (matin et soir) et à **heure régulière**. Il doit être pris à **jeun**.

En cas d'oubli d'une prise:

-  Oubli de **moins de 6 heures** suivant votre prise habituelle: prenez la prise oubliée
- Oubli de **plus de 6 heures**: ne prenez pas la prise oubliée. Continuez votre traitement comme d'habitude

Il existe des effets indésirables pouvant survenir avec ce médicament, notamment:

- Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales)
- Troubles hématologiques (baisse des globules blancs)
- Troubles hépatiques
- Fièvre, douleurs, céphalées, asthénie

Ne soyez pas inquiet, il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.

De par la prise de ce médicament,

- Vous êtes susceptible d'être plus sensible aux infections
- Vous devez éviter de vous exposer au soleil de façon prolongée et sans protection
- Vous devez mettre en place une mesure contraceptive, avec votre médecin
- Vous devez éviter l'automédication. Demandez conseils auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre des médicaments hors prescription.

Tout au long de votre traitement par mycophénolate mofétil, vous devez effectuer une surveillance régulière de la Numération Formule Sanguine (NFS).

VOS NOTES:

.....

.....

.....

.....

.....



Pour toute question concernant votre traitement,
demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

