

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Evaluation des connaissances et de l'observance au traitement
immunosuppresseur des patients greffés rénaux au CHU Tlemcen**

Présenté par : KASMI Meriem

Soutenu le 28 Juin 2018

Le Jury

Président : Pr SARI-HAMIDOU Rawda, Professeur en néphrologie.

Membres : Dr SEDJELMACI Nesrine, Maitre assistante en toxicologie.

Dr BENABED Fatema Zohra, Maitre assistante en pharmacologie.

Encadreur : Pr KARA-HADJ SAFI Lamia, Maitre de conférences A en Néphrologie.

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, je remercie ALLAH qui m'a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur M. BENMANSOUR Chef de service de Néphrologie pour son accueil harmonieux, au sein du service et à l'organisation de notre démarche scientifique, veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

Il m'est agréable d'exprimer mes reconnaissances et mes remerciements à mon encadreur Pr KARA-HADJ SAFI Lamia Maitre de conférences A en Néphrologie.

Je remercie le président du Jury Pr SARI-HAMIDOU Rawda Professeur en Néphrologie et les membres du jury Dr. SEDJELMACI Nesrine maitre assistante en Toxicologie et Dr. BENABED Fatima Zahra maitre assistante en Pharmacologie d'avoir bien voulu me faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.

Ce travail a pu être mené à terme grâce à l'aide de plusieurs personnes à qui je tiens à témoigner toute ma reconnaissance.

Enfin, je remercie Dr. BETIOUI Rim Ilham résidente en pharmacognosie, Dr BENTOUILA Akila interne en médecine et tous les internes en médecine du service de néphrologie pour leur aide et leur disponibilité.

Dédicace

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

À mes chères petites sœurs Hafsa et Khadidja pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

À mes chers frères, Mohamed et Abderrahman, pour leur appui et leur encouragement,

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

À mes amis et tous mes collègues avec qui j'ai partagé des moments inoubliables pendant mes études,

À tous les patients greffés rénaux avec qui j'ai travaillé, pour leur courage, motivation et patience,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Meriem

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	11
PROBLEMATIQUE	13

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

1. GENERALITE SUR L'INSUFFISANCE RENALE	15
1.1.Définition de la maladie rénale chronique	15
1.2.Classification.....	15
1.3.Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en Algérie	16
1.4.Etiologies.....	16
1.5.Facteurs de risque.....	17
2. PLACE DE LA TRANSPLANTATION RENALE DANS LES STRATEGIES THERAPEUTIQUE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	18
2.1.La dialyse	18
2.2.La transplantation rénale	18
2.2.1. Historique	18
2.2.2. En quoi consiste la transplantation rénale ?	20
2.2.3. Qui peut bénéficier d'une greffe rénale ?.....	21
2.2.4. Qui peut donner son rein ?	21
2.2.5. Quels bilans doit réaliser le donneur ?	22
2.2.6. Quels bilan doit réaliser le receveur ?	24
2.2.7. Prélèvement, Conditionnement et transplantation du greffon rénal.....	25
3. LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU PATIENT TRANSPLANTE RENALE	27
3.1.Les médicaments immunosuppresseurs	27
3.1.1. Inhibiteurs de la calcineurine	29
3.1.2. Corticoïdes	31
3.1.3. Antimétabolites	33
3.1.4. Inhibiteurs de la M-Tor	35
3.1.5. Anticorps monoclonaux	36
3.1.6. Anticorps polyclonaux	36

3.2.Suivi du traitement	37
3.3.Stratégie thérapeutique	37
3.3.1. Traitement du rejet aigu	37
3.3.2. Traitement préventif du rejet.....	37
3.4.Interactions médicamenteuses	38
3.5.Complications et suivi	40
3.5.1. Complications cardiovasculaires.....	40
3.5.2. Complications infectieuses.....	40
3.5.3. Complications carcinologiques	43
3.5.4. Diabète	44
3.5.5. Ostéodystrophie.....	45
4. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT GREFFE RENALE.....	46
4.1.Qu'est ce que l'éducation thérapeutique ?	46
4.2.Aspect réglementaire.....	46
4.3.Pourquoi l'ETP est-elle nécessaire ?.....	46
4.4.Quand proposer l'ETP ?.....	47
4.5.Par qui ?.....	47
4.6.A qui proposer l'ETP ?.....	48
4.7.Comment réaliser l'ETP ?.....	48
4.8.Intérêt de l'éducation thérapeutique en transplantation rénale.....	51
4.8.1. L'éducation thérapeutique en transplantation rénale.....	51
4.8.2. Raison de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique en transplantation rénale	51
• La non-observance	51
• Suivi	54
• Connaitre les signes d'alerte	54
• Gestions des effets secondaires.....	55
• Automédication.....	55
4.9.Rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient greffé rénal	56

CHAPITRE 2 : ETUDE PRATIQUE

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	58
2. POPULATION ET METHODE	59
3. RESULTATS	65
3.1.Donnés épidémiologique.....	65
3.2.Mode de vie.....	68

3.3.Donnés médicales.....	70
3.4.Observance	81
3.5.Evaluation des connaissances.....	84
3.6.Observance et facteurs de risque	86
3.7.Connaissance et facteurs de risque.....	89
4. DISCUSSION	90
5. RECOMMANDATIONS.....	91
6. LIMITES DE L'ETUDES	98
CONCLUSION.....	99
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	100
ANNEXES	103

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Intitulé de la figure	N° Page
Figure1	Répartition des causes de néphropathies chez les patients ayant débuté la dialyse en 2009	17
Figure2	La transplantation dans le temps	19
Figure3	L'emplacement du greffon	20
Figure4	La lombotomie	25
Figure5	Chirurgie coelioscopique	26
Figure6	Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T	28
Figure7	Mécanisme d'action de la Ciclosporine et du Tacrolimus	30
Figure8	Action des corticoïdes au niveau de la transcription des gènes	32
Figure9	Formation du complexe moléculaire sous l'action des corticoïdes	32
Figure10	Action de la mycophénolate mofétil sur la synthèse des purines	33
Figure11	mécanisme d'action du Sirolimus	35
Figure 12	Chronologie des infections d'après Fishman et Rubin	41
Figure 13	Augmentation de l'incidence des cancers chez les transplanté/ population apparié	44
Figure 14	Causes, conséquences et solutions relatives à la non-observance thérapeutique	52
Figure 15	Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique	
Figure 16	Répartition des patients selon leur tranche d'âge	65
Figure 17	Répartition des patients selon le sexe	66
Figure 18	Répartition des patients selon la willaya de provenance	67
Figure 19	Répartition des patients selon leur niveau d'étude	68
Figure 20	Répartition des patients selon leur catégorie socioprofessionnelle	69

LISTE DES FIGURES

Figure 21	Répartition des patients selon leur statut matrimonial	69
Figure 22	Répartition des patients selon leur exposition au tabac	70
Figure 23	Répartition des patients selon leur consommation de l'alcool	70
Figure 24	Répartition des patients selon la pratique du sport	71
Figure 25	Répartition des patients selon leur accès à un outil informatique	71
Figure 26	Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées	72
Figure 27	Répartition des patients selon les pathologies associées	73
Figure 28	Répartition des patients selon la durée entre le début de l'épuration et la greffe	74
Figure 29	Répartition des patients selon la stratégie de suppléance suivie avant la greffe	75
Figure 30	Répartition des patients selon le lieu de la greffe	75
Figure 31	Répartition des patients selon la date de la greffe	76
Figure 32	Répartition des patients selon leur lien de parenté avec le donneur	77
Figure 33	Répartition des patients selon l'inhibiteur de la calcineurine pris	78
Figure 34	Répartition des patients selon l'antimétabolite pris	78
Figure 35	Répartition des patients selon la présence ou non des effets indésirables	79
Figure 36	Répartition des patients selon le type d'effet indésirable	79
Figure 37	Répartition des patients selon la présence des médicaments co-prescrits	80
Figure 38	Répartition des patients selon le traitement en cours	80
Figure 39	Répartition des patients selon leur recours à l'automédication	81
Figure 40	Répartition des médicaments retrouvés en automédication	81
Figure 41	Répartition des patients selon leur recours à la phytothérapie	82

LISTE DES FIGURES

Figure 42	Répartition des patients selon les plantes utilisés	82
Figure 43	Répartition des patients selon les résultats du dosage médicaments	83
Figure 44	Répartition des patients selon leur respect des dates de visite	83
Figure 45	Profil de l'observance des patients selon le questionnaire de Girerd	84
Figure 46	Pourcentage de réponse « OUI » au questionnaire de Girerd	85
Figure 47	Répartition des patients selon leur niveau de connaissance	86
Figure 48	Le livret d'information	98
Figure 49	Images explicatives utilisées dans la séance de l'ETP	99
Figure 50	Exemple d'une carte interactive	100

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Intitulé du tableau	N° Page
Tableau I	Définition et stratification de la maladie rénale chronique.	15
Tableau II	Stratégie et phase du traitement immunosuppresseur	38
Tableau III	Proposition de schémas vaccinaux (Duchini et al)	42
Tableau IV	Cancers post-transplantation d'après Kasiskeet <i>al</i>	43
Tableau V	Exemples de compétences à acquérir par un patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutique (matrice de compétences développées en 2001 par JF d'Ivernois et R Gagnayre).	50
Tableau VI	Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes d'évaluation de l'observance au traitement.	53
Tableau VII	Réponse aux items de connaissance	88
Tableau VIII	Relation entre l'âge et l'observance	89
Tableau IX	Relation entre le sexe et l'observance	89
Tableau X	Relation entre le niveau d'instruction et l'observance	90
Tableau XI	Relation entre les résultats du dosage des anticalcineurines et l'observance	90
Tableau XII	Relation entre le niveau de connaissance et l'observance	91
Tableau XIII	Relation entre l'âge et le niveau de connaissance	92
Tableau XIV	Relation entre le sexe et le niveau de connaissance	93
Tableau XV	Relation entre le niveau de connaissance et le niveau d'instruction	93

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AC** : Anticorp
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- **ALAT** : Alanine Aminotransférase
- **ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation Et d'Evaluation en Santé
- **APC** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- **ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- **CD** : Cluster de différenciation
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CRP** : C-reactive protein
- **CTLA4** : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
- **CYP 3A** : Cytochrome P450
- **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- **EBV** : Virus d'Epstein-Barr
- **ECBU** : Examen Cytobactériologique des Urine
- **ECG** : Electrocardiogramme
- **EEG** : Electroencéphalographie
- **EER** : Epuration Extra-Rénale
- **EFG** : Estimation de la Filtration Glomérulaire
- **EFR** : Exploration fonctionnelle respiratoire
- **EKBP 12** : FK506 Binding Protein
- **EPP** : Electrophorèse des Protéines Plasmatique
- **ESPAIR** : Education, Santé, Parcours et Accompagnement des Insuffisants Rénaux avant et après le greffe.
- **ETP** : Education Thérapeutique des Patients
- **FG** : Filtration Glomérulaire
- **FOGD** : Fibroscopie Oeso-Gastro-duodénale
- **Gamma-GT** : gammaglutamyl-transférase
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HBc** : Virus de l'Hépatite C

- **HBs** : Antigène de l'Hépatite B
- **HDL** : Lipoprotéine de Haute Densité
- **HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
- **HIV** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **HLA** : Human Leukocyte Antigen
- **HSV** : Virus de l'herpès
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **IL** : Interleukine
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **IMP** : Iosine Monophosphate
- **IMPDH** : Inosine-5-Monophosphate Dehydrogenase
- **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique
- **IRT** : Insuffisance Rénale Terminale
- **IV** : Intraveineuse
- **JAK** : Janus Kinase STAT
- **LB** : Lymphocyte B (Bource de fabrice)
- **LDL** : Lipoprotéine de basse densité
- **LT** : Lymphocyte T (Thymus)
- **MAPA** : Mesure Automatique de la Pression Artérielle
- **MMF** : Mycophénolate Mofétil
- **MPA** : Mycophenolic Acid
- **MRC** : Maladie Rénale Chronique
- **mTOR** : mechanistic Target Of Rapamycin
- **NFAT** : Nuclear Factor of Activated T-cells
- **NFkB** : Nuclear Factor-Kappa B
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ORL** : Oto-rhino-laryngologie
- **PAL** : Phosphatase Alcaline
- **PI3 kinase** : Phosphoinositide-3-kinase
- **PSA** : Antigène prostatique spécifique
- **ROR** : Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons
- **SANDT** : Société Algérienne De Néphrologie Dialyse Et Transplantation

- **TCR** : Récepteur des Cellule T
- **TG** : Triglycéride
- **UNOS** : United Network for Organ Sharing
- **URC** : Urine Culture
- **VS** : Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La transplantation rénale prolonge et améliore la vie et le confort des patients en cas de défaillance ultime de la fonction rénale, en transplantant un nouveau rein sain au sein du corps du patient.

Elle est indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique au stade terminal, avant ou après mise en dialyse rénale.

Cette transplantation est soumise à des règles immunologiques car chaque individu possède des caractéristiques différentes (comme par exemple le groupe sanguin) et il faut veiller à une compatibilité immunologique entre le rein du donneur et le receveur, de façon à limiter le risque de rejet de greffe. Des traitements lourds immunosuppresseurs auront pour tâche de limiter le risque de rejet et leur bonne observance est donc obligatoire.

Pour cela des programmes d'éducation thérapeutique destinés aux greffés rénaux sont mis en place partout dans le monde (édugreff - Nancy-, ESPAIR - Toulouse-).

Dans ce travail, on propose un programme d'éducation thérapeutique adapté aux patients greffés du rein suivis au CHU de Tlemcen en se basant sur les données recueillies lors de notre étude.

Notre travail comporte deux parties :

Une première partie concernant les axes théoriques ou un rappel sur la transplantation rénale et le principe de l'immunosuppression sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action des traitements immunosuppresseurs. Nous abordons par la suite la pharmacologie des principaux médicaments utilisés, les stratégies thérapeutiques et les effets secondaires de ce traitement. Le dernier volet sera consacré à l'éducation thérapeutique, son importance après la greffe rénale, son impact sur l'amélioration de l'observance, et le rôle du pharmacien dans l'éducation des patients.

Une deuxième partie sera consacrée à l'étude que nous avons réalisée et qui comporte deux volets :

Le premier présentera l'évaluation des connaissances et de l'observance des greffés rénaux envers leurs traitements immunosuppresseurs. Le deuxième abordera l'élaboration d'outils

d'informations et de suivi, matrices d'un programme d'éducation thérapeutique adapté aux patients greffés rénaux.

PROBLEMATIQUE

Le traitement immunosuppresseur qui accompagne le transplanté le long de sa vie est la clé de la réussite de la transplantation rénale. Cependant ce traitement n'est pas sans effets secondaires.

La prise en charge du patient insuffisant rénal transplanté doit être adéquate du fait de la gestion complexe des traitements immunosuppresseurs, du nombre important de médicaments à prendre et des règles hygiéno-diététiques à respecter.

Eduquer le patient représente aujourd'hui une pratique indispensable de la thérapeutique. L'éducation thérapeutique doit faire partie de la prise en charge afin d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur maladie. Il s'agit d'une véritable formation devant aboutir à un transfert de compétences du soignant vers le soigné.

Avant d'entamer un ETP, nous devons prendre connaissance du niveau d'acquisition de nos patients, Quelles sont les déficiences majeures dans les acquisitions des patients ? Ont-ils un problème d'observance au traitement ? Quels sont les facteurs influençant l'observance ? Y-a-t-il un impact de la mauvaise connaissance sur l'observance au traitement ?

1. GENERALITE SUR L'INSUFFISANCE RENALE

1.1. Définition de la maladie rénale chronique

Selon l'HAS, la maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé au-dessous de 60 ml/mn/1,73 m²(1).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution progressive et définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire (FG) avec augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine (urémie) par diminution de la clairance de la créatinine. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite une suppléance [épuration extra-rénale (EER)] par hémodialyse ou dialyse péritonéale et/ou transplantation rénale.

L'estimation la plus utilisée en clinique est la formule de Cockcroft-Gault à établir pour tout dosage de la créatinine sanguine (recommandation ANAES) (2):

$$\text{Clairance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times A}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

$$\text{Clairance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times F}{7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}}$$

L'âge est exprimé en années et le poids en kilos.

A = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme, pour tenir compte des différences constitutionnelles de masse musculaire

F = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme

1.2. Classification

Tableau I : Définition et stratification de la maladie rénale chronique.

Stade	Description	EFG
A risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénal (diabète, hypertension, antécédents familiaux, sujet âgé...)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins...) Et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction «légère» du DFG	60 à 89
3	Réduction «modéré» du DFG	30 à 59
4	Réduction «sévère» du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaire)	<15

1.3. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en Algérie

Le nombre de malades souffrant d'insuffisance rénale chronique est en nette progression d'année en année.

Les statistiques présentées à l'occasion de la tenue du 24e congrès national de néphrologie au Centre international des conférences d'Alger révèlent que 2 millions d'Algériens ont un problème rénal chronique soit 10 % de la population adulte âgé de plus de 18 ans.

Pas moins de 2000 nouveaux cas sont traités chaque année, plus de 23000 insuffisants rénaux chroniques suivent des séances d'hémodialyse à travers 317 centres d'hémodialyse ouverts dans le secteur public et privé.

Le professeur Hammouch Mustapha président de la société algérienne de néphrologie dialyse et transplantation (SANDT) déclare en marge des travaux du Congrès que le nouveau challenge des néphrologues est la transplantation rénale, et rappelle que l'on a pu réaliser, en 17 ans, seulement 2000 transplantations en Algérie, un chiffre qui reste en deçà de la demande exprimée.

Pour assurer un meilleur suivi et une prise en charge complète de ses patients, le ministère de la Santé le professeur Mokhtar Hasbellaoui a lancé le registre national des insuffisants rénaux chroniques dialysés, il s'agit d'outils de collecte et d'interprétation des données relatives au

malades atteints d'insuffisance rénale. Avec cet outil on constituera un fichier national épidémiologique de la maladie(3).

1.4. Etiologies (4)

- Néphropathie diabétiques (environ 30% essentiellement diabète type 2).
- Néphropathies vasculaires et hypertensives (environ 20 a 25 %).
- Glomérulonéphrites chroniques (environ 10 a 15 %).
- Néphropathies héréditaires (environ 5 a 10 %, essentiellement la polykystose rénale).
- Néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 %).
- Néphropathies d'origine indéterminée environ 10 a 15 %).

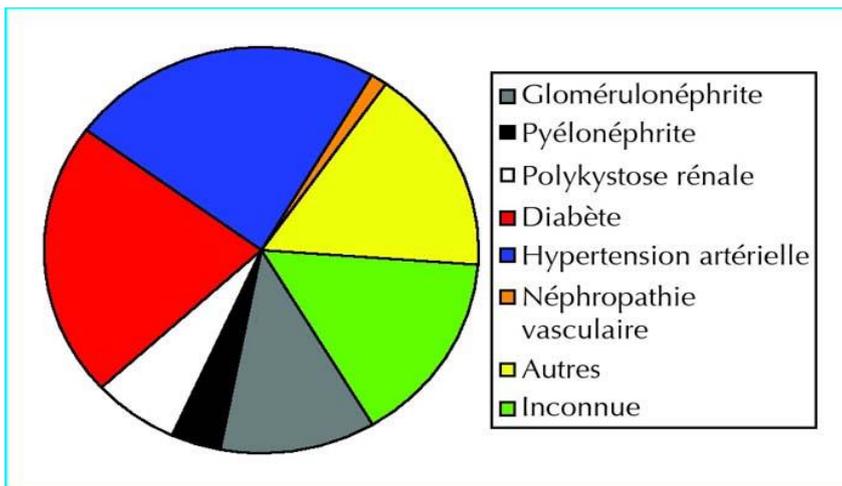


Figure 1 : Répartition des causes de néphropathies chez les patients ayant débuté la dialyse en 2009

1.5. Facteurs de risque

HTA, diabète, infections urinaires récidivantes, lithiases urinaires récidivantes secondaires à des uropathies, substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques), Age avancé, antécédents familiaux de maladie rénale(4).

2. PLACE DE LA TRANSPLANTATION RENALE DANS LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Le traitement de suppléance de l'IRC devient indispensable quand la fonction rénale résiduelle ne permet plus le maintien de l'homéostasie. Il est envisagé au stade terminal de l'IRC. Il repose sur deux techniques distinctes : la dialyse ou la transplantation rénale.

2.1. La dialyse :

La dialyse consiste en la réalisation d'échanges entre le sang du patient et une solution de composition électrolytique voisine de celle du plasma, à travers une membrane semi-perméable, afin d'éliminer les substances toxiques accumulées dans l'organisme. Elle ne supplée que la fonction exocrine des reins (épuraison des petites molécules par diffusion, élimination des liquides et épuraison des moyennes molécules par convection).

Il existe plusieurs techniques d'épuraison extra-rénale :

- ✓ l'épuraison extra corporelle avec l'hémodialyse, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration.
- ✓ l'épuraison intra corporelle avec la dialyse péritonéale.

2.2. La transplantation rénale

C'est le meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale du fait d'une meilleure survie, d'une moindre morbidité cardiovasculaire, d'une meilleure qualité de vie et d'un coût de traitement inférieur après la première année.

2.2.1. Historique

Elle a débuté à l'aube du siècle dernier, marqué par une succession d'échecs qui n'ont pas réussi à stopper cette « fabuleuse aventure ».

Les observations de Peter Medawar sur les brûlés de la seconde guerre mondiale et ses essais sur le lapin, suivi par David Macfarlane Burnet qui a énoncé la théorie de la sélection clonale : toute intrusion d'un antigène étranger dans un organisme provoque la production par ce dernier d'anticorps spécifiques, permettant d'expliquer l'échec passé et fondent l'immunologie de greffe.

A la lumière de cette théorie, une équipe américaine composée de Murray, Merrill, et Hartwell, réussit en 1954 à Boston la première greffe durable entre jumeaux homozygotes.

Avant cela des équipes Britanniques et américaines mettent à jour l'intérêt que présentent les corticoïdes et l'Azathioprine à induire un effet de « Tolérance ». Mais c'est Tomas Starzel qui trouva la bonne combinaison en associant ces deux molécules, et en initiant le traitement d'induction à base de sérum anti lymphocytaire, ce qui lui a permis de présenter en 1963 à la conférence de Bethesda la plus grande série de greffe rénale.

Avec les travaux de Jean Dausset sur le système HLA, deux attitudes font jour, celle qui consiste à rechercher le plus d'identités HLA possibles entre donneur receveur, l'autre a pour principe de rechercher plutôt les incompatibilités et les éviter.

Fleming introduit la seconde règle de sélection des couples donneur receveur, grâce au principe de compatibilité dans le système ABO (règle actuellement transgressée), avec Terazaki, il a proposé l'épreuve de cross match qui consiste à observer la réaction du sérum du receveur mis en présence de lymphocyte de donneur. Sa positivité interdit la réalisation de la transplantation sous peine d'un rejet hyper aigu.

La Ciclosporine découverte par Jean François Borel, permet de réduire le taux d'échec des greffes rénales en particulier et des autres organes en générale.

Ainsi des avancés dans le domaine de l'immunosuppression, de la conservation des organes ont permis à la transplantation rénale d'être la rampe de lancement pour la transplantation des autres organes(5).

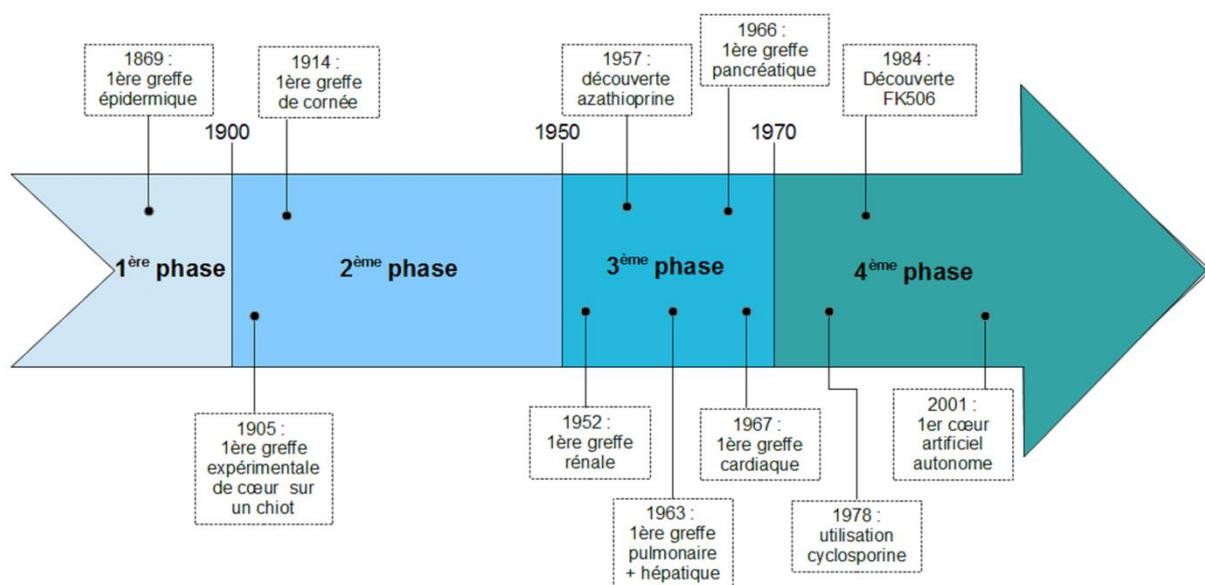
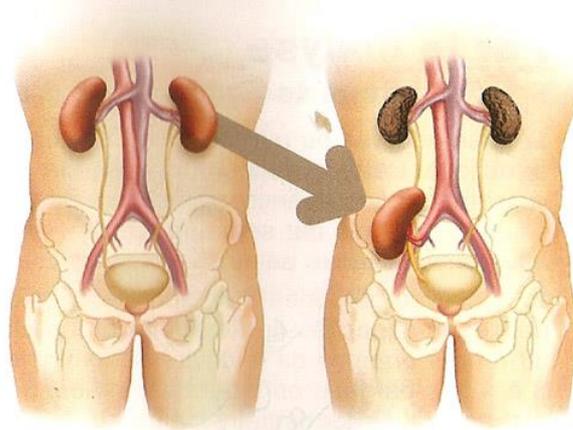


Figure 2 : La transplantation dans le temps.

2.2.2. En quoi consiste la transplantation rénale ?

C'est un acte chirurgical au cours duquel on greffe dans la partie inférieure de l'abdomen en iliaque rétro péritonéale (technique décrite par Kuss, toujours en vigueur) d'une personne malade de ses reins un rein normal prélevé chez une personne vivante ou décédée.



Un donneur fait don d'un de ses reins à un patient.

Figure 3 : L'emplacement du greffon.

Cet acte est précédé par un long travail de sélection, d'exploitation, et de préparation du couple donneur-receveur.

Un suivi médical, s'instaure en per et post opératoire immédiat, avec pour but : surveiller l'évolution de la fonction du greffon, délivrer la dose adéquate d'immunosuppresseurs, contrôler l'hémodynamique, ainsi que les entrées et les sorties liquidiennes du receveur.

Après sa sortie et la récupération d'une fonction rénale normalisée, le receveur bénéficie de consultation selon un calendrier établi. Ces consultations s'attacheront à contrôler la fonction du greffon, détecter et traiter d'éventuelles complications immunologiques (rejets, récidence), d'ajuster la thérapeutique et de rechercher ces effets secondaires et ses complications et d'assurer une éducation thérapeutique adéquate. Cette surveillance durera autant que durera le greffon.

Si le don provient d'un donneur vivant, celui-ci bénéficie également d'une surveillance étroite en réanimation. Après sa sortie, un calendrier de consultation plus allégé lui est proposé dans le but de surveiller également sa fonction rénale, de détecter et de prévenir l'apparition d'une HTA, d'une protéinurie ou une maladie métabolique.

2.2.3. Qui peut bénéficier d'un greffon rénal ?

Tout patient qui présente une insuffisance rénale chronique peut être candidat à une transplantation rénale, celle-ci peut être réalisée après la mise du patient sur un programme d'épuration. Dans certains cas, elle est réalisée avant toute épuration (greffe préemptive).

Certaines pathologies peuvent néanmoins constituer un frein à la transplantation d'un rein tel que l'existence de troubles psychiatriques, une maladie cancéreuse évolutive, ou bien encore l'infection par le virus HIV.

Avec l'allongement de la survie des patients dialysés et les progrès médicaux, il n'existe presque plus de limite d'âge médicalement parlant pour recevoir un rein, mais des problèmes d'éthique persistent lorsqu'il y a pénurie de greffons dans le cadre de la greffe à partir de donneur décédé avec des listes d'attentes allongées. Ce même problème d'éthique se pose également dans le cadre du donneur vivant lorsque l'appariement se fait entre un donneur jeune et un receveur beaucoup plus âgé (5).

2.2.4. Qui peut donner un rein

La réalisation d'une transplantation rénale nécessite obligatoirement la présence d'un donneur. Celui-ci peut être un donneur vivant apparenté ou non apparenté. Le don peut également provenir d'un donneur décédé.

➤ Le donneur vivant

En Algérie, la législation limite le don au premier cercle familial, les ascendants, les frères, les sœurs et les enfants. Cette législation vise à éviter tout risque de transaction basée sur une relation financière ou une pression sentimentale, mais elle contribue ainsi à réduire les possibilités de don pour un patient, cela est d'autant plus vrai lorsque l'on sait que la greffe à partir d'un donneur décédé est encore peu développée.

Afin de palier à la pénurie de greffons, certains pays comme la France autorisent depuis quelques années, sous certaines conditions, le don du conjoint. Dans ce pays un débat sur la personne « émotionnellement » proche du receveur est en cours. La greffe du rein à partir du vivant en France ne représente que 5% de l'ensemble des greffes des reins réalisées.

Aux Etats Unis où l'activité de greffe rénale à partir du donneur vivant représente 50% de l'ensemble de la greffe rénale, on autorise le don marital, le don de l'ami et même le don altruiste anonyme, on autorise également le don croisé (5).

➤ **Le donneur cadavérique**

Le sujet en mort cérébrale est un cadavre dont l'activité cardiaque est temporairement conservée par un mécanisme réflexe à l'étage sous encéphalique, et dont l'activité respiratoire et la stabilité hémodynamique sont maintenues artificiellement. 3EEG isoélectriques doivent confirmer la mort cérébrale. Certaines équipes ont recours à la démonstration de l'absence d'opacification vasculaire cérébrale.

La provenance du donneur est donc étroitement liée aux habitudes médicales, aux différences socioculturelles, et parfois même aux croyances religieuses de chaque population.

Le niveau des prestations de soin et la qualité du système de santé d'un pays sont également déterminants dans le choix du donneur(5).

2.2.5. Quels bilans doit réaliser le donneur

➤ **Le donneur vivant :**

-Le donneur doit bénéficier de toutes les explications sur les risques encourus en per et post opératoire, après un temps de réflexion il est seul à décider, il doit donner son consentement éclairé devant une instance habilitée à le recevoir (en fonction des pays, il peut s'agir d'une instance judiciaire, d'un comité d'éthique...)

-Évaluation psychique

-Examen physique

-La première condition médicale est qu'il existe une compatibilité dans le système érythrocytaire ABO avec le receveur en suivant les règles de transfusion sanguine, cette règle est actuellement transgressée par certaines équipes qui ont recours à la plasmaphérèse et à un traitement immunosuppresseur pour éliminer les anticorps dirigés contre le groupe érythrocytaire du donneur.

-Les antécédents médicaux et chirurgicaux doivent minutieusement être recherchés afin de rechercher d'éventuelles contre-indications : cancer évolutif, diabète, une HTA avec retentissement viscéral, une intervention cardiaque, une dyslipidémie, une obésité. Les deux dernières peuvent-être des contre-indications relatives.

-Une batterie d'examens biologiques sera réalisée :

- Une numération globulaire et plaquettaire.
- Une glycémie dans certains cas une HGPO associée à une hémoglobine glyquée.
- Un bilan de la fonction rénale, créatinine, urée, acide urique.
- Dosage des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, Gamma- GT) de la bilirubinémie.
- Dosage du bilan lipidique (TG, cholestérol, HDL, LDL à jeun).

- Un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique.
- Un bilan inflammatoire (VS est CRP dans certains cas EPP).
- Sérologie virale : Hépatite B et C, HIVI et II, EBV, herpès CMV.
- Sérologie de la toxoplasmose et de la syphilis.
- ECBU et dosage pondéral des protéines dans les urines.

-Les examens immunologiques :

- Typage érythrocytaire ABO avec phénotype le Rhésus est facultatif.
- Typage tissulaire de classes 1 et 2.

-Les examens morphologiques et fonctionnels :

- Une exploration cardiaque : ECG, écho cardiaque.
- Exploration pulmonaire : télé thorax, EFR.
- Echographie abdomino-pelvienne.
- Une angiographie rénale avec temps urologiques pour apprécier la vascularisation du rein à prélever, les voies urinaires et la vessie.

-Autres examens :

Si le donneur est de sexe féminin et en âge de procréer : examen gynécologique, frottis vaginal et test de grossesse. La mammographie au-delà de 40 ans.

Si le donneur est de sexe masculin : dosage des PSA (6).

Recommandations internationales concernant la sélection du donneur vivant

La conférence d'Amsterdam a émis des recommandations concernant les critères de sélection et de suivi du donneur vivant

- L'hypertension artérielle :

La pression artérielle est évaluée au mieux par une MAPA. Tout donneur dont l'âge est inférieur à 40 ans et dont la pression artérielle est supérieure à 140 / 90 mm Hg doit être écarté.

Toute HTA chez un donneur de plus de 50 ans sans retentissement viscéral, facilement contrôlé par une monothérapie n'est pas une contre-indication au don.

- la fonction rénale :

La fonction rénale du donneur doit être supérieure à 80 ml /mn. La clairance mesurée étant généralement difficile à obtenir sur le plan pratique, on peut recourir à la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault ou MDRD rapportée à la surface corporelle.

La clairance isotopique est réservée pour certains cas particuliers, présence de kystes séreux bénins sur les deux reins, sujet de plus de 60 ans avec clairance entre 70 et 80 ml/mn.

- la protéinurie :

La protéinurie supérieure à 300 mg /24h est une contre-indication au don.

- l'hématurie :

La présence d'une hématurie doit faire l'objet d'une exploration, une hématurie d'origine néphrologique contre-indique le don.

- le diabète :

Un donneur diabétique est écarté.

- l'obésité :

Tout donneur dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m² est temporairement écarté du temps jusqu'à ce qu'il fasse un régime médicalement contrôlé.

- l'infection :

Toute infection active est une contre-indication au don jusqu'à sa guérison(5).

➤ **Le donneur cadavérique :**

-Tout comme pour le donneur vivant une détermination du groupe ABO doit être réalisée avec prélèvement ganglionnaire pour faire le typage HLA.

Chez le donneur cadavérique on doit s'attacher à prévenir et guérir toute infection à germes banaux.

-L'exploration virologique est la même que pour le donneur vivant.

Une fonction rénale altérée, des petits reins échogènes à l'échographie et des antécédents de diabète sont des contre-indications au prélèvement chez le donneur cadavérique.

-Après plus de 30 ans de recul, plusieurs études américaines et européennes ont montré que la demi-vie du greffon provenant du donneur vivant est supérieure à celle provenant d'un donneur cadavérique(6).

2.2.6. Quel bilan doit réaliser le receveur

-La détermination du groupe érythrocytaire ABO et du typage HLA et la recherche d'anticorps anti HLA sont obligatoire, ils conditionnent le ou les schémas thérapeutiques en pré, per et post-greffe, ainsi que la survie au long cours du greffon.

- Le test du cross match est également obligatoire. Tout test positif témoigne d'un risque de rejet suraigu. Certaines équipes étrangères réalisent des transplantations même avec des cross-

match positif mais après des schémas d'immunosuppression bien codifiées et des séances de plasmaphérèse.

-Un bilan infectieux complet (urinaire, ORL, stomatologique, pulmonaire) est réalisé.

-Un bilan virologique : HBs, HBc, CMV, EBV, Herpes, virus du zona ainsi que la toxoplasmose et la syphilis sont réalisées chez le receveur.

Une FOGD est également pratiquer avec biopsie à la recherche de lésions actives et de stigmates de H pilori qui seront traités avec FOGD de contrôle avec la transplantation.

- La vessie et les voies urinaires du receveur doivent être explorées avant la greffe (échographie, UCR), le receveur à la manométrie vésicale peut trouver ces indications dans certains cas.

Toute anomalie des voies urinaires doit être corrigée avant transplantation(6).

2.2.7. Prélèvement, conditionnement et transplantation du greffon rénale

Pour le donneur vivant, le prélèvement du rein peut se réaliser soit par lombotomie passant par la 11e ou la 12e côte se prolongeant en avant vers le pubis, les vaisseaux sont sectionnés au ras de leur implantation. L'uretère doit être prélevé le plus long possible en préservant sa vascularisation, le rein peut être également prélevé par technique coelioscopique, cette technique présente l'avantage de réduire les complications pariétales et la durée d'hospitalisation du donneur.

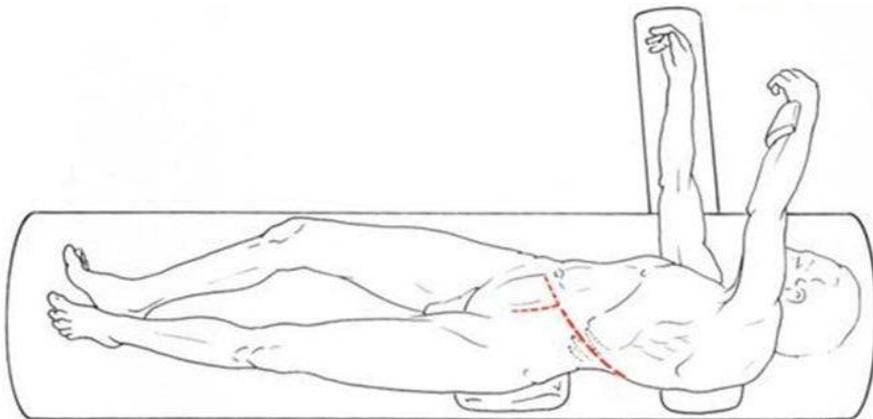


Figure 4 :La lombotomie.

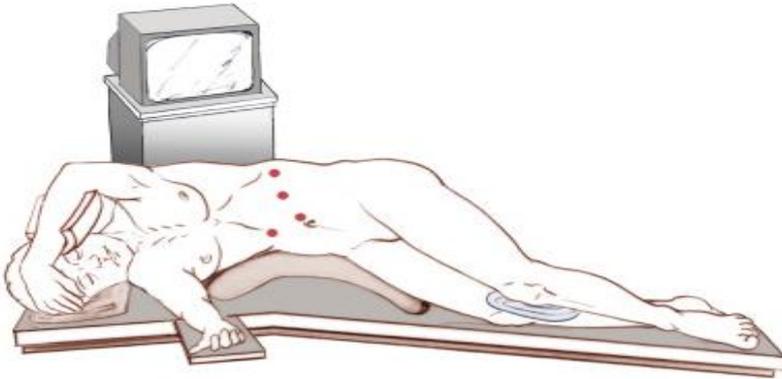


Figure 5 : Chirurgie coelioscopique.

Pour le donneur cadavérique, la voie d'abord est réalisée en fonction des organes à prélever. Le rein explanté, une perfusion réfrigérante est entamée grâce à un liquide de conservation dont le rôle est d'éviter l'œdème cellulaire, l'acidose intracellulaire et de réduire les lésions de perfusion secondaire aux radicaux libres accumulés lors de la conservation de l'organe. Le rein est conduit dans un conteneur réfrigéré à 4°C dans la seconde salle opératoire où se trouve le receveur. Ceci dans le cas de donneur vivant, pour le donneur cadavérique, le rein réfrigéré est acheminé vers le centre où est pris en charge le receveur.

Le temps d'ischémie froide beaucoup plus long pour le cadavre explique pour une part la meilleure durée de vie du greffon issu d'un donneur vivant(5).

3. LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL

3.1. Les médicaments immunosuppresseurs

Le rôle principal du système immunitaire est de protéger l'individu contre les substances étrangères. L'immunosuppression clinique a pour but de réduire de manière contrôlée la réponse immunitaire, néfaste lors de la transplantation, en évitant au maximum les complications de l'immunodéficience, tel que les infections et les affections malignes. L'usage de traitements immunosuppresseurs s'est amélioré au cours du temps. Les progrès de la connaissance des mécanismes de l'activation lymphocytaire et des phénomènes de rejet ont permis de mieux définir l'utilisation de ces traitements et de leurs associations(7).

Une fois que le rein est implanté, le risque est de développer chez le receveur une réponse immune cellulaire dirigée contre les antigènes du donneur. C'est-à-dire, en d'autre terme, de voir apparaître un rejet aigu cellulaire dont les cibles sont l'épithélium tubulaire et l'endothélium vasculaire. On parle de « tubulite » et d'« endothélite », suite à la destruction, par des lymphocytes T effecteurs, des structures rénales.

Dans les premiers mois, le risque de rejet aigu est important. Puis, l'hôte s'adapte au greffon : il apparaît une tolérance à l'allogreffe. Le rôle du traitement immunosuppresseur est de stabiliser cette adaptation en empêchant une présentation excessive des antigènes du donneur. Celle-ci peut malgré tout survenir à l'occasion d'une infection virale par exemple.

Le rejet est un processus complexe, à plusieurs étapes. La première étape (signal 1) est la présentation de l'antigène du donneur par des cellules présentatrices de l'antigène (APC) du donneur ou du receveur, à des lymphocytes T du receveur, dans ses organes lymphoïdes secondaires. Cette présentation suppose l'interaction entre le récepteur T (TCR) et le peptide antigénique présenté au sein d'une molécule HLA. Cette première étape ne suffit pas pour induire une réponse immune. Il faut avoir un deuxième signal (ou cosignal de stimulation) : le signal 2, qui comporte l'interaction entre le domaine extracellulaire de CTLA4 du lymphocyte T (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) avec ses ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) des cellules présentatrices de l'antigène. Une fois que ces deux signaux sont activés, une cascade de signalisation s'ensuit, qui aboutit à l'expansion clonale du lymphocyte T et une différenciation en lymphocyte effecteur, qui regagne le rein et cherche à le détruire. La calcineurine (qui active le facteur de transcription NFAT), la voie des MAP-kinases, et la

voie du NFκB sont nécessaires à cette cascade : La sécrétion et la fixation de l'interleukine 2 sur son récepteur déclenchent ensuite une cascade de signalisation (signal 3 : JAK3 kinase, PI3 kinase et mTOR pour mammalian target of rapamycin) qui aboutit à la prolifération cellulaire (qui requiert la synthèse de bases puriques — régulée par l'inosine monophosphate déhydrogénase — et pyrimidiques). Presque chaque étape est aujourd'hui accessible à une inhibition par des agents appelés immunomodulateurs(8).

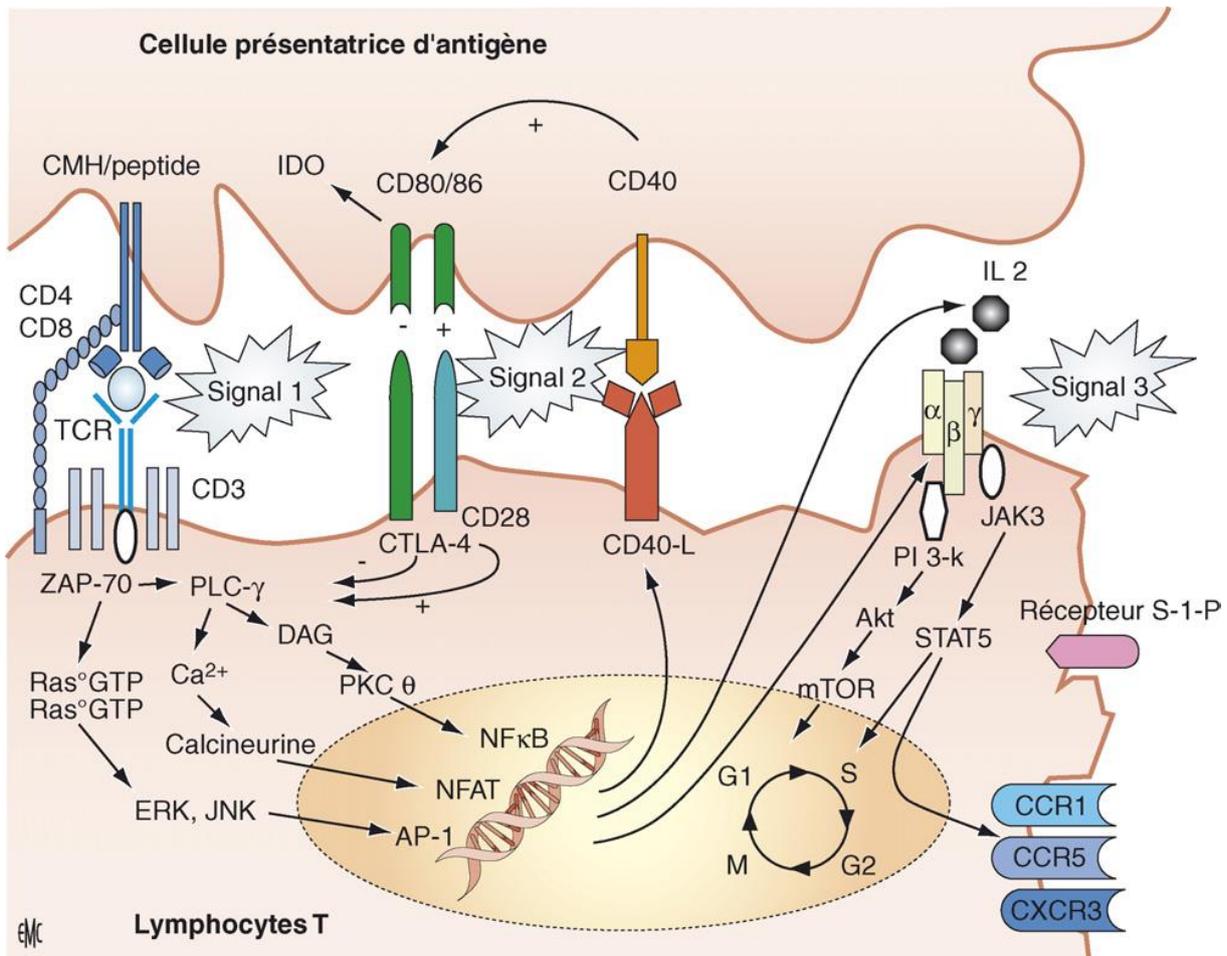


Figure 6: Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T.

3.1.1. Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

Les inhibiteurs de la calcineurine restent la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement. La ciclosporine, isolée à partir de *Tolypocladium inflatum* Gams et dont Borel mit en évidence les propriétés immunosuppressives en 1976, est utilisée depuis le début des années 1980 en transplantation. Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides. Malgré une structure différente, il a un mode d'action similaire à celui de la ciclosporine.

a) Mécanismes d'action

La ciclosporine et le tacrolimus (FK506) ciblent tous deux la calcineurine, senseur de l'augmentation du calcium intracellulaire, après engagement du TCR. À ce titre, ces deux drogues sont classées comme inhibiteurs de la calcineurine. La ciclosporine se lie à la cyclophiline, une protéine intracytoplasmique, et le complexe formé des deux molécules est capable d'inactiver la calcineurine.

Le tacrolimus, qui est une prodrogue, se complexe d'abord à une immunophiline, nommée FKBP12, avant d'inhiber la calcineurine.

Le blocage de cette voie de signalisation inactive le facteur de transcription NFAT, qui a un effet promoteur sur la transcription de certains gènes pro-inflammatoires (IL2, IL4, interféron γ , tumour necrosis factor α , granulocyte macrophage-colony stimulating factor, IL2R)(9).

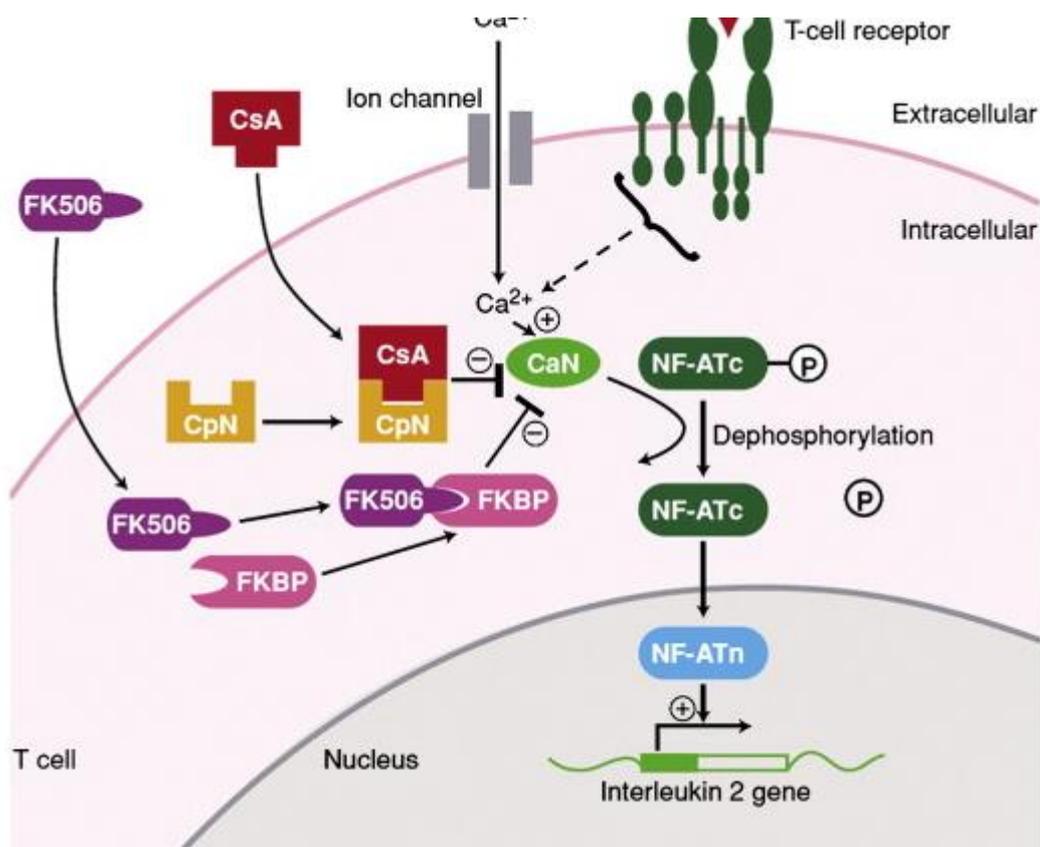


Figure 7 : Mécanisme d'action de la Ciclosporine et du Tacrolimus

b) Pharmacologie

- La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) possède une grande variabilité intra et inter-individuelle à cause de sa mauvaise absorption par voie orale. La biodisponibilité est de l'ordre de 40%. Sa concentration varie aussi en fonction de l'horaire de prise par rapport au repas et de la composition de celui-ci (la ciclosporine est une molécule lipophile).

Le métabolisme de la ciclosporine est essentiellement hépatique et se fait par l'intermédiaire du cytochrome P450. Et donc toute drogue utilisant la même voie métabolique va réagir avec la ciclosporine(10).

La posologie varie de 6 à 15 mg/kg/jour per os en 2 prise pour des doses initiales avec décroissance progressive vers la dose d'entretien 2 à 6 mg/kg/jour.ces posologies sont à adapter en fonction du taux sanguin du produit et des effets secondaires.

Les principaux effets secondaires sont:

- ✓ néphrotoxicité,
- ✓ hypertension artérielle,
- ✓ hépatotoxicité,
- ✓ troubles neurologiques (tremblements),

- ✓ hyperuricémie,
- ✓ hypertrophie gingivale,
- ✓ hirsutisme et hyperkaliémie/hypomagnésémie,
- ✓ dyslipidémie(10).

Ces effets sont tous dose-dépendants. Le Néoral® est une spécialité microémulsionnée, ce qui permet de gommer une partie des variabilités inter et intra-individuelles en augmentant la biodisponibilité du produit. Il doit être pris deux fois par jour de la même façon (pendant ou à distance des repas) et à douze heures d'intervalle.

- Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®) est aussi métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P-450, il est donc l'objet d'interactions médicamenteuses. Le traitement par Prograf® débutera 24h après la transplantation de 0,2 à 0,3 mg / kg / jour.

Les effets secondaires, dose-dépendants, sont :

- ✓ néphrotoxicité, hépatotoxicité,
- ✓ hypertension artérielle (cependant moins importante qu'avec la ciclosporine),
- ✓ diabète,
- ✓ troubles neurologiques,
- ✓ alopecie et dyslipidémie(10).

L'Advagraf® est une formulation du tacrolimus à libération prolongée, il doit être pris en une prise par jour, le Prograf® est pris deux fois par jour, à 12h d'intervalle, à jeun ou au moins une heure avant ou 2 à 3 heures après un repas pour permettre une absorption maximale.

Leur mode d'action étant identique, ciclosporine et tacrolimus ne peuvent donc pas être utilisés ensemble.

3.1.2. Corticoïdes

Dans le cadre de la thérapie immunosuppressive, les glucocorticoïdes les plus utilisés sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthylprednisolone (Solumedrol®).

L'effet des stéroïdes est plus complexe et dépend en grande partie de leur association aux récepteurs des glucocorticoïdes.

a) Mécanisme d'action :

Le mode d'action est principalement transcriptionnel, relayé par la liaison du complexe stéroïdes-récepteur à l'acide désoxyribonucléique (ADN), et les interactions protéine-protéine avec les facteurs de transcription pro-inflammatoire AP-1 et NFκB(9).

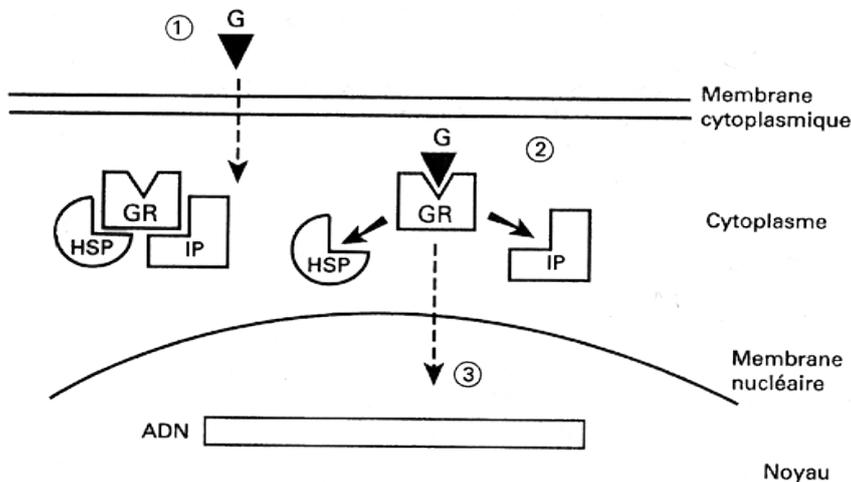


Figure 8 : Action des corticoïdes au niveau de la transcription des gènes

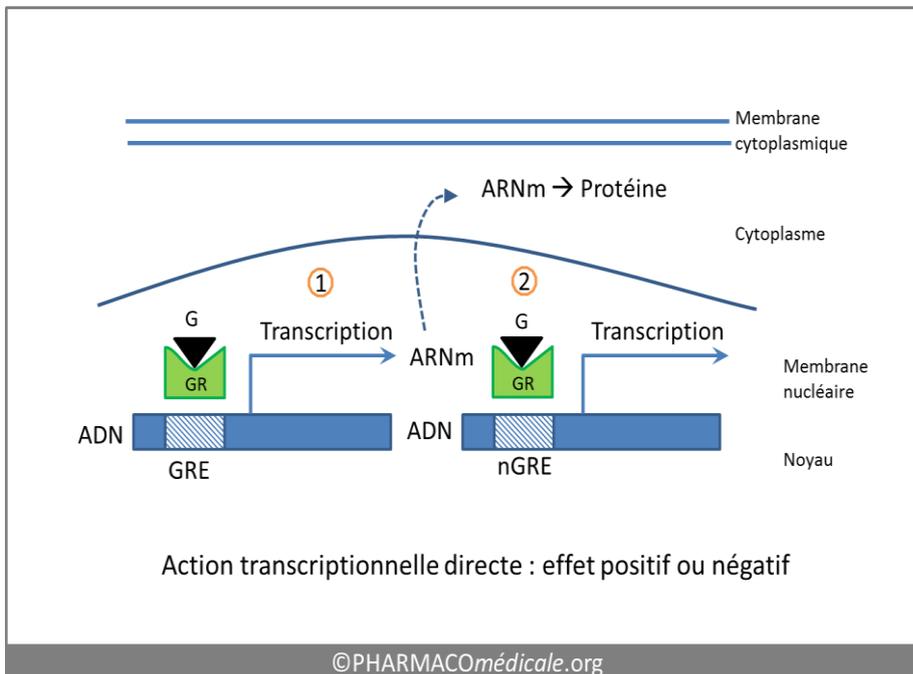


Figure 9 : Formation du complexe moléculaire sous l'action des corticoïdes

b) Pharmacologie

La Prednisone est administré le matin à une posologie initiale de 1 mg/kg en post-greffe.

Les effets secondaires des corticostéroïdes sont :

- ✓ Cardiovasculaires : hypertension artérielle, rétention sodée et alcalose hypokaliémique.
- ✓ Gastro-intestinaux : ulcère, pancréatite, oesophagite.
- ✓ Endocriniens : retard de croissance, aménorrhée.
- ✓ Métaboliques : obésité, diabète secondaire, hyperlipidémie.
- ✓ Ophtalmologiques : glaucome, cataracte.
- ✓ Ostéomusculaires : ostéoporose, myopathies, fractures.
- ✓ Dermatologiques : retard de cicatrisation, ecchymoses(10).

Ces nombreux effets secondaires vont limiter l'utilisation des corticostéroïdes.

Ces médicaments sont administrés en une prise par jour, le matin au cours du repas.

3.1.3. Antimétabolites (thiopurine et alalogue des purines)

Les antimétabolites représentent une classe thérapeutique incluant le mycophénolate mofétil (Myfortic®, Cellcept®) et l'azathioprine (Imurel®).

a) Mécanisme d'action

Ces médicaments antiprolifératifs ont un mode d'action semblable, l'inhibition de la synthèse des purines requises pour la division cellulaire.

- L'Azathioprine est un antagoniste des purines et entre en compétition avec l'inosine Mono Phosphate (IMP).
- La MPA inhibe une enzyme, l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui est indispensable pour la synthèse de novo des purines(11).

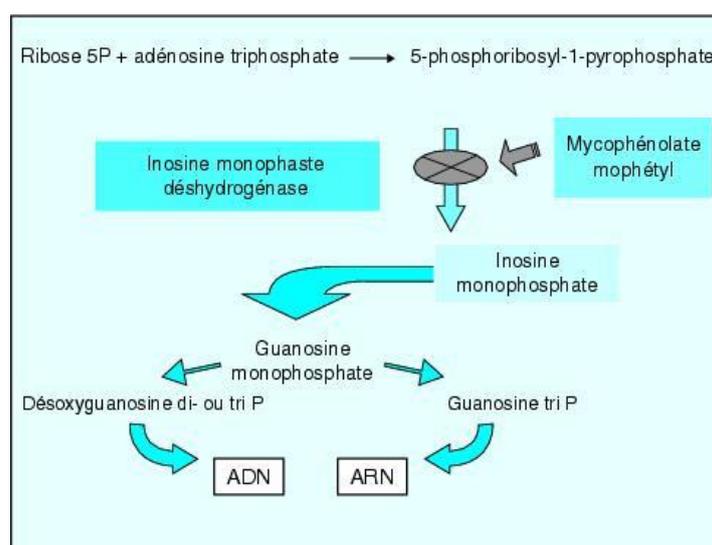


Figure 10 : Action du mycophénolate mofétil sur la synthèse des purines.

Deux formes existent :

La forme ester, le mycophénolate mofétil (MMF) ou Cellcept®, est une prodrogue qui est absorbée dans l'estomac et convertie en acide mycophénolique (MPA), la molécule active, c'est une libération rapide.

La forme sodique, le mycophénolate sodique (MPS) ou Myfortic® est gastroprotégée et permet une libération prolongée en retardant la libération du MPA dans l'intestin.

b) Pharmacologie

Il est clair que la synthèse des purines est nécessaire dans tous les types cellulaires. En conséquence le risque de tel agents est l'inhibition d'autres populations cellulaires qui se divisent rapidement, comme la moelle osseuse. Il est donc nécessaire de suivre les nombres de globules blancs et de plaquettes chez les patients traités par des médicaments antiprolifératifs. L'Azathioprine devient de moins en moins utilisée au profit de Mycophénolate Mofétil qui est administré par voie orale chez l'adulte à raison de 1 mg deux fois par jour, le traitement doit être initié dans les 72 h suivant la greffe. Cependant, lorsque l'Azathioprine est prescrit, il est administré par voie orale également à raison de 1 à 4 mg /kg /jour en traitement d'entretien, posologie pouvant être augmentée à 5mg /kg /jour en traitement d'attaque.

Du fait de leur immunosuppression. Tous les patients transplantés présentent un risque important de développer des infections opportunistes, des troubles hématologiques tels que leucopénie, thrombopénie, anémie ou encore pancytopénie et leucocytose, peuvent survenir avec les deux médicaments. Les nausées sont un des effets secondaires redoutés par les patients, cependant on peut les atténuer en administrant ces médicaments après les repas.

On peut citer d'autres effets secondaires spécifiques pour le Mycophénolate Mofétil :

- ✓ Des troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperuricémie avec possibilité de crise de goutte, anorexie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie.
- ✓ Des affections psychiatriques : (agitation, dépression) et du système nerveux (confusion, tremblements, vertiges).
- ✓ Des effets cardiovasculaires : tachycardie, hypo/hypertension.
- ✓ Toux, diarrhée, rash, acné, alopécie(11).

3.1.4. Inhibiteurs de la MTor

Le Sirolimus-Rapamune® et l'Everolimus appartiennent à la classe des rapamycines. Le Sirolimus est un macrolide, il a une structure semblable à celle du Tacrolimus mais son mécanisme d'action est complètement différent.

a) Mécanisme d'action

Bien que le Sirolimus se fixe lui aussi sur FKBP il n'interagit pas avec la calmoduline et la calcineurine, expliquant ainsi la différence observées dans l'activité immunosuppressive du Sirolimus et du Tacrolimus, le Sirolimus agit de manière sélective sur les lymphocytes T activés en interférant avec les voix de signalisation transduite par les récepteurs de cytokines. Son effet majeur est donc d'inhiber la prolifération des lymphocytes T activés(11).

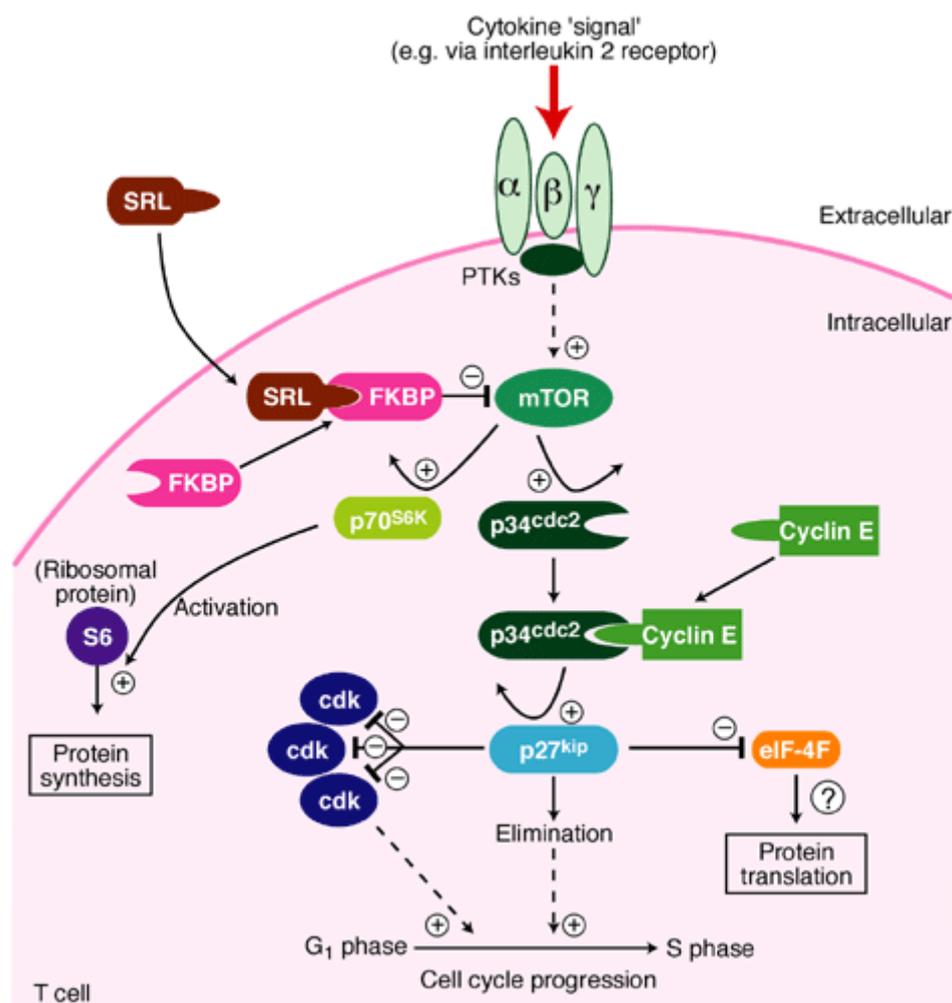


Figure 11: mécanisme d'action du Sirolimus.

b) Pharmacologie

Le schéma posologique usuel du Sirolimus consiste en une dose de charge de 6 mg par voie orale administré dès que possible après la transplantation suivis d'une dose de 2mg une fois/jour. La posologie doit ensuite être adapté individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang compris entre 4 et 12 ng/ml.

La posologie initiale recommandée d'Everolimus est de 0,75 mg deux fois /jour à débiter dès que possible après la transplantation, à administrer par voie orale et toujours de la même façon (à jeun ou non).

Sont assez comparable entre les deux médicaments en raison de leur similitude au niveau de leur mode d'action, Les effets les plus fréquents sont :

- ✓ Trouble du métabolisme lipidique.
- ✓ Effets hématologique : anémie, leucopénie, thrombopénie (concentration dépendantes et réversibles) (11).

3.1.5. Anticorps monoclonaux

- ✓ Le muromonab-CD3 (OKT3) se lie au complexe CD3 et provoque un syndrome de libération massive de cytokines, suivi d'une déplétion profonde et d'une altération fonctionnelle des lymphocytes T18.
- ✓ L'alemtuzumab, un anticorps humanisé dirigé contre la molécule CD52, exprimée par toutes les cellules mononucléées sanguines, provoque une déplétion massive et durable du compartiment lymphocytaire¹⁹.
- ✓ Le rituximab²⁰, un anticorps dirigé contre la molécule CD20, induit une déplétion des lymphocytes B naïfs et mémoires, mais est dépourvu de tout effet sur les plasmocytes⁽⁹⁾.

3.1.6. Anticorps polyclonaux

Le sérum antilymphocytaire (ou globulines polyclonales antithymocytaires) est obtenu par l'immunisation de lapins ou de chevaux avec des lymphocytes ou des thymocytes humains. Il contient de nombreux anticorps ciblant différentes populations cellulaires, au premier rang desquelles les lymphocytes T, mais aussi les lymphocytes B, les plasmocytes, les plaquettes. Il permet d'obtenir une lymphopénie profonde et durable⁽⁹⁾.

3.2. Suivi du traitement

Le suivi des concentrations des immunosuppresseurs est recommandé :

- Systématiquement à chaque consultation pour toutes les molécules ayant un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) et les inhibiteurs de la protéine mTOR (sirolimus, évérolimus), en fonction des modalités définies par le centre de transplantation.
- Quel que soit l'immunosuppresseur en cas :
 - ✓ De changement de posologie.
 - ✓ D'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier sa concentration sanguine ou plasmatique(12).

3.3. Stratégie thérapeutique

3.3.1. Traitement du rejet aigu

La fréquence de survenu des rejets aigus a diminué grâce à l'immunosuppression préventive. La fonction du greffon à long terme n'est généralement pas affectée après un premier rejet aigu. En revanche, elle diminue en cas de rejets répété. Il faut alors réévaluer le traitement immunosuppresseur.

Le traitement des crises de rejet aigu préconise les bolus de corticoïdes et, en cas de corticorésistance, les sérums antilymphocytaires ou les anticorps monoclonaux (OKT3).

En cas de rejet aigu médié par les AC, plusieurs traitements peuvent être proposés seuls ou en association : les immunoglobulines en IV à fortes doses, la plasmaphèrese, l'anticorps anti-CD20 (rituximab) et la splénectomie.

Bien que le rituximab ne soit pas encore reconnu comme un traitement standard du rejet aigu médié par AC (intérêt en cours d'évaluation), son utilisation dans ce contexte s'est révélée très prometteuse.

Il n'existe pas de traitement réellement efficace contre le rejet chronique. Le greffon sera perdu à long terme. Des modifications du traitement immunosuppresseur permettent de stabiliser la fonction rénale chez certains patients(12).

3.3.2. Traitement préventif du rejet

La triple association stéroïdes-anticalcineurine-inhibiteur de l'IMPDH reste le traitement de base :

- La tendance est à l'élimination précoce des stéroïdes en fonction de modalités variables voire à la non introduction des stéroïdes ;

- Le choix de l'anticalcineurine est variable en fonction des équipes, avec néanmoins une part croissante du tacrolimus ;
- L'azathioprine a été quasiment remplacé par les inhibiteurs de l'IMPDH au premier rang desquels le MMF.

En ce qui concerne le traitement dit de maintenance ou d'entretien :

- la tendance est à la minimisation, soit des stéroïdes lorsqu'ils n'ont pas déjà été interrompus, soit des anticalcineurines ;
- il est également possible de remplacer une anticalcineurine par un inhibiteur de mTOR pour profiter de l'absence de néphrotoxicité et des propriétés antitumorales de cette nouvelle classe(9).

Tableau II : Stratégie et phase du traitement immunosuppresseur

Phase	Période après la greffe	Protocole	Associations thérapeutiques
Induction	< 6 semaines	Quadrithérapies	Anticalcineurine : tacrolimus ou ciclosporine Cytostatique : MMF ou azathioprine Corticoïde Anticorps si pas de risque de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Inhibiteur de mTOR : sirolimus ou everolimus
		Séquentiels	Anticalcineurine après cinq jours pour diminuer la néphrotoxicité précoce Corticoïdes retardés ou azathioprine après 30 à 40 jours (greffes cœur poumon post-mucoviscidose)
		Trithérapies	Ciclosporine sirolimus corticoïdes après greffe rénale
Entretien	> 6 semaines	Trithérapies	Anticalcineurine : tacrolimus ou ciclosporine Cytostatique ou mTOR Corticoïde
	> 6 mois	Bithérapies	Arrêt si possible des corticoïdes
Rejet	Risque maximal la première année	Corticothérapie	Methylprednisolone i.v. 10–15 mg/kg par jour pour 3 jours
		Rejet aggravé	Corticothérapie + anticorps antilymphocytaires Sinon Ac monoclonal anti-CD3 pour 10–15 jours
		Corticorésistant	Tacrolimus

3.4. Interactions médicamenteuses

Les immunosuppresseurs sont des médicaments pour la plupart à marge thérapeutique étroite. Ils sont métabolisés par le cytochrome P450 et les médicaments et aliments susceptibles de modifier cette métabolisation enzymatique sont donc à utiliser avec précaution. En effet, ces médicaments ou aliments peuvent, soit augmenter la concentration plasmatique et donc la toxicité, soit diminuer la concentration plasmatique ce qui augmentera le risque de rejet(10).

➤ Aliment et phytothérapie

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui est utilisé en phytothérapie pour traiter les états dépressifs, est une plante inductrice enzymatique du cytochrome P450. Elle va donc entraîner une diminution de la concentration plasmatique des immunosuppresseurs. Le millepertuis est disponible sans prescription médicale.

Le jus et la chair de pamplemousse sont des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450, ils vont entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des immunosuppresseurs et donc une augmentation de leur toxicité(9).

Des études récentes montrent de nouveaux fruits qui ont un effet similaire, selon ses études l'inhibition de la CYP3A est dans l'ordre suivant :

Pamplemousse >mulberry noire>raisin sauvage>grenade>framboise(13).

➤ Médicaments grand public

Les pansements gastriques et les antiacides, ne doivent pas être pris dans les deux heures qui précèdent la prise des immunosuppresseurs. De par leur mécanisme d'action, la prise de pansement gastrique pourrait diminuer le passage de la barrière gastrique des immunosuppresseurs.

Il faut aussi être prudent avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent induire une toxicité rénale. Il est préférable d'utiliser le paracétamol comme antipyrétique et antalgique(10).

Il convient de surveiller la tension artérielle en raison d'une diminution de l'effet antihypertenseur par antagonisme entre la rétention hydrosodée exercée par les corticoïdes et l'effet antihypertenseur d'amlodipine.

Il convient de surveiller toute hypokaliémie potentiellement due à l'association : Furosémide + Prednisone(14).

➤ Vaccins

Les vaccins vivants atténués (polio oral, fièvre jaune, ROR (Rubéole, Oreillons, Rougeole), BCG(Tuberculose) et la varicelle) sont contre-indiqués(15).

3.5. Complication et suivi

3.5.1. Complications cardiovasculaires

L'incidence des complications cardio-vasculaires est très élevée chez les insuffisants rénaux chroniques, Elles sont responsables de plus de 50 % des décès des patients porteurs d'un transplant fonctionnel. Cette incidence est 3 à 4 fois supérieure à celle d'une population témoin.

Le patient transplanté rénal est à risque cardio-vasculaire élevé du fait de l'association :

- _ Des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques (l'âge, le diabète, le tabagisme et l'obésité) ;
- _ Du risque lié à l'insuffisance rénale (dialysé depuis plus d'un an, modalités de dialyse).
- _ Du risque lié à la transplantation (donneur en état de mort cérébrale),
- _ Des effets secondaires des immunosuppresseurs (hypertension artérielle, des dyslipidémies, une hyperglycémie...)

La surveillance de ces complications est importante et fait l'objet d'une visite annuelle chez le cardiologue. L'automesure tensionnelle est un facteur d'amélioration de l'observance et du contrôle de la pression artérielle. Elle doit être encouragée, dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient. L'arrêt du tabac est aussi nécessaire(12).

3.5.2. Complications Infectieuses

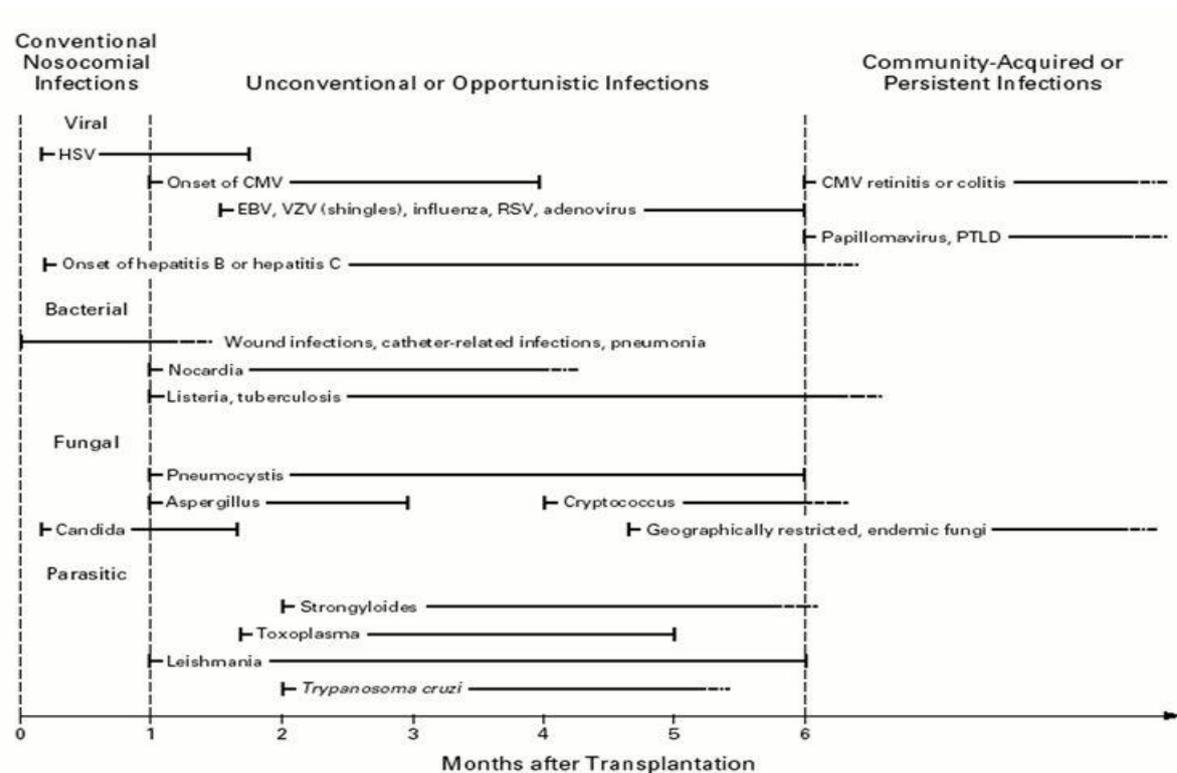
Les complications infectieuses sont un problème majeur dans tout traitement immunosuppresseur. Le rôle des immunosuppresseurs est de baisser la réponse immunitaire, ils rendent donc les patients plus fragiles vis-à-vis des agents infectieux.

Les risques infectieux et les micro-organismes incriminés diffèrent en fonction du temps écoulé depuis la greffe : Selon le schéma de Rubin, trois périodes peuvent être distinguées en fonction de l'apparition des infections :

Durant le premier mois post-greffe, les infections sont le plus souvent dues à des agents infectieux présents avant la greffe chez le donneur ou le receveur (CMV, hépatite B et C, HSV), ou à des infections nosocomiales (infections sur cathéter ou sur cicatrice par exemple).

-Entre un à six mois après la greffe le risque d'infection opportuniste, est le plus important (Ex : aspergillose et pneumocystose).

Au-delà des six mois de greffe, le risque infectieux diminue (16).



Fishman, J. A. et al. N Engl J Med 1998;338:1741-1751

Figure 12: Chronologie des infections d'après Fishman et Rubin.

Pour prévenir les infections, très fréquentes, les patients greffés ont pendant quelques mois suivant leur greffe un traitement anti-infectieux prophylactique.

- Cytomégalovirus (CMV)

Chez le patient greffé, l'infection à cytomégalovirus (CMV) est la plus fréquente des infections opportunistes. Alors qu'elle est asymptomatique chez une personne immunocompétente, elle devient symptomatique le plus souvent après la greffe rénale. Elle survient en général dans les trois premiers mois suivant la greffe en l'absence de prophylaxie. Une prophylaxie au valganciclovir est donc réalisée en fonction de la sérologie du donneur et du receveur :

- Donneur et receveur séronégatif au CMV: absence de prophylaxie
- Receveur séropositif au CMV (peu importe le statut du donneur) : valganciclovir pendant trois mois (risque de réactivation du virus).

- Donneur séropositif au CMV et receveur séronégatif au CMV : valganciclovir pendant six mois.

- o La pneumocystose

La pneumocystose (due à *Pneumocystis carinii*) est une autre infection très fréquente durant les six premiers mois suivant la greffe. La prophylaxie est réalisée par le cotrimoxazole (BACTRIM®) en comprimé.

Parallèlement, différents vaccins sont recommandés chez les patients greffés avant et après la transplantation. Duchini et al ont proposé en 2003 des recommandations pour la vaccination des patients recevant une transplantation d'organe solide (15).

Tableau III : Proposition de schémas vaccinaux (Duchini et al).

Vaccinations	Recommandations
Pneumocoque	Avant et après la transplantation Rappel tous les 2-5ans
Tétanos, Diphtérie, Poliomyélite	Avant et après transplantation
Haemophilus	Avant et après transplantation
Grippe	Avant et après transplantation Injection annuelle Vaccination de l'entourage
Hépatite B	Avant et après transplantation - le plus tôt possible avant la transplantation - 40 microgrammes à M0, M1, M2 et M6 (au lieu de 20 microgrammes à M0, M2 et M6 chez le sujet sain)
Hépatite A	Avant et après transplantation - pour les voyageurs en zone endémique - 1440 unités à M0 et M2 (au lieu de M0 et M6 chez le sujet sain) - Contrôle sérologique post-vaccinal

La fièvre, signe d'une infection, va donc être un des paramètres à suivre chaque jour durant les trois premiers mois après la greffe(10).

3.5.3. Complications carcinologiques

Selon le registre UNOS, les cancers sont responsables de près de 7 % des décès des transplantés rénaux(17).

L'étude de Kasiske en 2004, à partir du registre américain comportant près de 24 088 transplantés rénaux, retrouvait une augmentation du risque de cancers de 2 à 20 par rapport à la population générale(18).

Tableau IV: Cancers post-transplantation d'après Kasiske *et al.*

Localisation	SIR homme			SIR femme		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Dermatologie						
Non mélanome	80,4	97,2	90,0	59,6	91,4	92,3
Mélanome	3,2	4,1	6,9	8,3	4,8	5,2
Digestif						
Côlon	2,1	1,5	1,6	1,9	3,3	2,8
Œsophage	2,0	1,4	2,4	1,6	0,0	2,8
Hépatobiliaire	3,6	15,2	4,2	15,4	2,2	4,5
Pancréas	1,6	2,8	1,0	2,6	2,1	4,6
Intestin grêle	1,9	3,9	2,1	17,9	0,0	0,0
Estomac	3,5	2,1	0,4	4,6	0,9	4,2
Génito-urinaire						
Vessie	3,9	2,1	1,6	6,9	3,6	3,6
Col	-	-	-	1,0	6,0	5,7
Rein	41,9	14,8	14,1	91,4	16,2	14,6
Ovaire	-	-	-	1,8	1,5	2,6
Prostate	2,9	2,2	1,6	-	-	-
Testicule	3,9	3,0	3,7	-	-	-
Utérus	-	-	-	73,9	46,0	30,7
Vulvo-vaginal	-	-	-	4,9	4,7	8,8
Lymphomes						
Hodgkiniens	11,8	3,9	30,8	4,6	0,0	37,4
Non hodgkiniens	40,1	15,7	6,9	42,5	21,5	29,1
Autres						
Os	62,1	14,1	85,5	29,4	14,8	19,0
Sein	4,5	10,9	4,0	2,6	2,0	1,1
Système nerveux central	10,9	15,1	7,9	27,0	23,0	27,5
Endocrinien	17,8	11,2	2,4	9,6	16,3	14,7
Larynx	1,9	0,8	4,6	5,2	14,4	12,4
Leucémie	7,0	2,8	1,9	17,8	4,5	7,9
Poumon	1,7	1,7	2,3	2,7	1,6	3,6
Bouche	17,1	3,9	4,5	22,0	9,4	11,1
Sarcome de Kaposi	36,7	30,0	17,4	560,0	118,0	62,0

Ce sont les cancers cutanés (carcinomes spino-cellulaires et baso-cellulaires) et les cancers viro-induits (lymphome, sarcome de Kaposi) qui ont une incidence particulièrement augmentée. Ceci s'explique par la baisse du système immunitaire et l'intensité du traitement immunosuppresseur.

Chez les patients greffés, ces carcinomes sont plus agressifs que chez les sujets non-immunodéprimés et ils se compliquent de récurrences locales (12 % des cas) et de métastases (8 % des cas). Le délai d'apparition dépend de l'âge au moment de la transplantation, du type de peau, de l'exposition au soleil et de l'immunosuppression.

L'augmentation du risque de développer un cancer cutané explique la nécessité du suivi dermatologique une fois par an et l'interdiction de s'exposer au soleil sans protection (crème solaire, vêtements, chapeau). Un suivi annuel gynécologique pour les femmes est aussi nécessaire en raison du risque augmenté de développer un cancer du col de l'utérus.

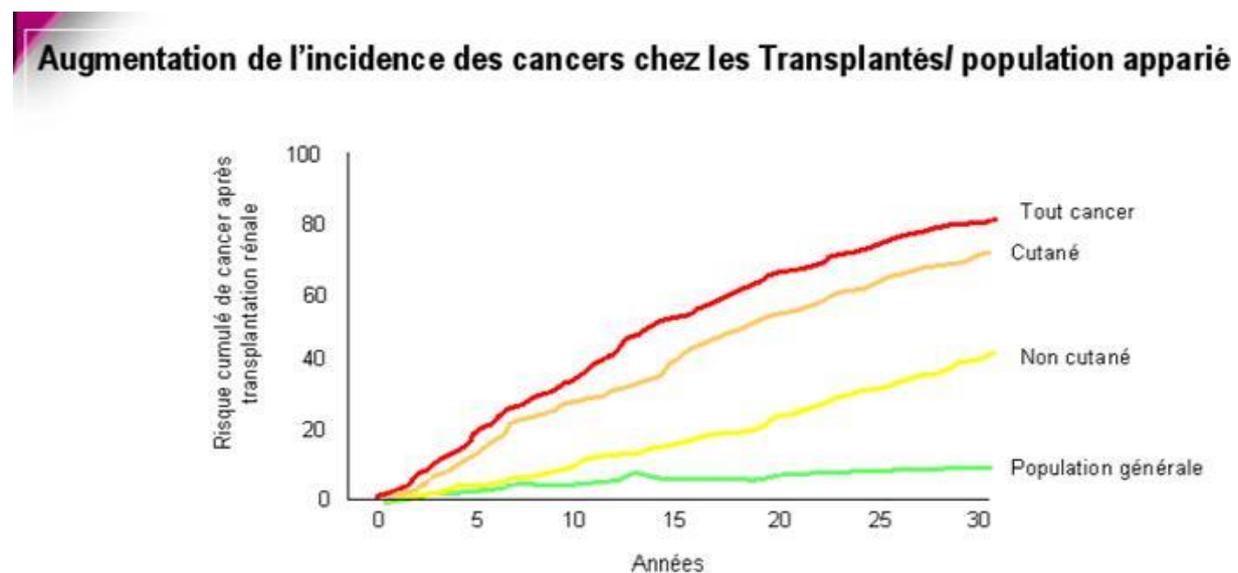


Figure 13 : Augmentation de l'incidence des cancers chez les transplantés/ population apparié.

3.5.4. Diabète

Après la greffe rénale, environ 10% des patients développent un diabète de novo, notamment favorisé par un traitement par tacrolimus et/ou corticoïdes.

La survenue du diabète va alors nécessiter tout d'abord un régime diététique particulier puis un éventuel changement d'immunosuppresseurs (par exemple remplacer le tacrolimus par la

ciclosporine), et si cela est insuffisant, un traitement antidiabétique sera instauré. Le dépistage doit se faire régulièrement par la mesure de la glycémie à jeun(10).

3.5.5. Ostéodystrophie

Les patients transplantés rénaux présentent fréquemment une ostéodystrophie rénale liée à une hypocalcémie, hyperphosphorémie et à une hyperparathyroïdie. Ce risque est lié à la toxicité osseuse des drogues immunosuppressives. Les patients présentent aussi fréquemment des ostéonécroses favorisées surtout par la corticothérapie. Cela justifie un suivi annuel par un rhumatologue ainsi qu'un examen densitométrique osseux (10).

4. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT GREFFE RENALE

4.1. Qu'est ce que l'éducation thérapeutique (l'ETP) ?

En 1998, l'OMS soumet une définition de l'ETP :

«L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

_ Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

_ Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie»(19).

4.2. Aspect réglementaire

L'éducation thérapeutique est mentionnée dans la loi 85-05 du 1- Février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, titre 2, chapitre 10, sous le nom de l'éducation sanitaire(20).

La loi décrit l'éducation thérapeutique comme une obligation dévolue à l'état, et parmi ces buts, la contribution à l'acquisition des connaissances nécessaires, en matière de prévention des maladies et des accidents et de la consommation des médicaments (Annexe-1-).

4.3. Pourquoi l'ETP est elle nécessaire ?

✓ Parce qu'elle est complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes, de la prévention des complications.

✓ Parce que l'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

✓ Parce qu'elle permet au patient :

- d'acquérir et de maintenir des compétences d'auto soins.
- d'acquérir ou de mobiliser des compétences d'adaptation.

Les compétences d'auto-soins représentent des actions que le patient met en œuvre pour gérer sa maladie au quotidien.

Elles consistent par exemple à:

- soulager les symptômes de sa pathologie (ex : être autonome dans la prise des antalgiques),
- adapter les doses d'un traitement (ex : pour un patient diabétique, cela consiste à adapter ses doses d'insuline en fonction des résultats de sa glycémie),
- réaliser des gestes techniques de soins (ex : faire une injection d'interféron pour une personne atteinte de sclérose en plaque),
- modifier son mode de vie (ex : respecter de nouvelles règles d'hygiène de vie pour un patient greffé sous immunosuppresseurs).

Les compétences d'adaptation à la maladie représentent les compétences qu'il met en œuvre dans un rapport à soi et aux autres pour mieux vivre au quotidien avec sa maladie. Elles lui permettent de faire face aux problèmes occasionnés par la maladie et d'impliquer son entourage dans la gestion de sa maladie, de ses traitements et des répercussions qui en découlent(21).

4.4. Quand proposer une ETP ?

Proposer une éducation thérapeutique initiale au patient à un moment proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique ou à tout autre moment de l'évolution de sa maladie, si la proposition ne lui a pas été faite antérieurement ou s'il a refusée(22).

4.5. Par qui ?

Les professionnels de l'ETP doivent être essentiellement des professionnels de santé.

Le plus souvent, la prise en charge des maladies chroniques requiert plusieurs professionnels de santé différents qui vont former une équipe pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmières, diététiciens...). La composition de l'équipe qui réalise l'ETP dépend du public-cible, du type, du stade et de l'évolution de la maladie, de la nature des compétences à acquérir par le patient. En pratique, la composition de l'équipe dépend principalement de la pathologie concernée. Une coordination et une transmission des informations est alors nécessaire(10).

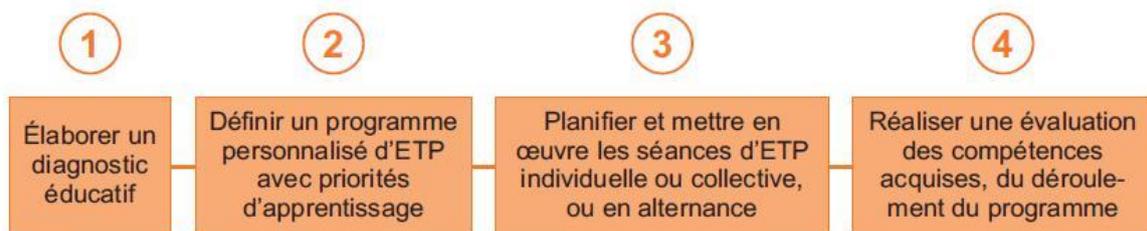
Dans la loi algérienne l'éducation thérapeutique est une des tâches du médecin et du pharmacien(23).

4.6. A qui proposer l'ETP ?

- À toute personne (enfant et parents, adolescent, adulte) ayant une maladie chronique, quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie.
- Aux proches du patient (s'ils le souhaitent), et si celui-ci souhaite les impliquer dans la gestion de sa maladie(22).

4.7. Comment réaliser l'ETP ?

Les étapes de l'éducation thérapeutique sont :



a) Élaborer un diagnostic éducatif : première étape de la démarche d'ETP

Le diagnostic éducatif est indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins et de ses attentes et à la formulation avec lui des compétences à acquérir, à modifier ou à maintenir en tenant compte des priorités du patient. C'est l'occasion d'identifier la réceptivité du patient à la proposition d'une ETP.

Il consiste à accéder, par un dialogue structuré, aux connaissances, aux représentations, aux logiques explicatives, au ressenti du patient :

- _ identifier ce que le patient sait et croit sur sa manière de gérer sa maladie ;
- _ évaluer les connaissances du patient sur la maladie, les explications de sa survenue : à quoi l'attribue-t-il ? Comment perçoit-il l'évolution de la maladie ? Son caractère de gravité ? ;
- _ identifier les conditions de vie et de travail ;
- _ évaluer les savoir-faire du patient : comment se soigne-t-il ? Comment utilise-t-il les médicaments d'une manière générale ? Comment se nourrit-il ?(21)

b) Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

À la fin de la séance d'élaboration du diagnostic éducatif, formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique. Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel. Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

Se référer à un programme d'ETP structuré s'il existe, pour élaborer le programme individuel du patient, sinon utiliser les exemples de compétences pouvant être acquises à l'issue d'un programme d'ETP, ainsi que les objectifs spécifiques qui doivent être précisés pour chaque maladie chronique(21)

Tableau V : Exemples de compétences à acquérir par un patient au terme d'un programme d'éducation thérapeutique (matrice de compétences développées en 2001 par JF d'Ivernois et R Gagnayre).

Compétences	Objectifs spécifiques (exemples)
1. Comprendre, s'expliquer	Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions sociofamiliales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement.
2. Repérer, analyser, mesurer*	Repérer des signes d'alerte des symptômes précoces, analyser une situation à risque, des résultats d'examen. Mesurer sa glycémie, sa tension artérielle, son débit respiratoire de pointe, etc.
3. Faire face, décider*	Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme, etc.), décider dans l'urgence, etc.
4. Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention*	Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline. Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine. Prévenir les accidents, les crises. Aménager un environnement, un mode de vie, favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress, etc.).
5. Pratiquer, faire*	Pratiquer les techniques (injection d'insuline, autocontrôle glycémie, spray, chambre d'inhalation, peak flow). Pratiquer des gestes (respiration, auto-examen des œdèmes, prise de pouls, etc.). Pratiquer des gestes d'urgence.
6. Adapter, réajuster*	Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse, etc.). Réajuster un traitement ou une diététique. Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie.
7. Utiliser les ressources du système de soins. Faire valoir ses droits	Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile ; Faire valoir des droits (travail, école, assurances, etc.). Participer à la vie des associations de patients, etc.

c) Planifier et mettre en œuvre des séances d'ETP individuelles ou collectives ou en alternance

- ✓ Sélectionner les contenus à proposer lors de séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- ✓ Proposer, selon les possibilités locales (accessibilité géographique, disponibilité des professionnels de santé), les besoins et préférences du patient, une planification des séances d'ETP et en convenir avec le patient.
- ✓ Réaliser les séances.

- ✓ Une alternance de séances collectives et individuelles peut être :
 - soit prévue d'emblée dans la planification individuelle du programme ;
 - soit planifiée en cours de déroulement du programme en fonction des besoins du patient ou sur proposition du professionnel de santé ou de l'équipe(21).

RECOMMANDATION DE LA HAS POUR CONDUIRE LES SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT(21)

Les séances collectives d'ETP

Taille du groupe : au minimum 3 personnes, au maximum 6 à 8 enfants, 8 à 10 adultes.

Durée de la séance : 45 minutes chez l'adulte, plus courte chez l'enfant, avec des pauses

Intérêt :

- _ rassemblent des patients qui ont des objectifs éducatifs similaires ;
- _ sont propices au partage d'expériences et à la transmission des savoirs ;
- _ font appel à des patients pour compléter l'intervention des professionnels de santé : partage d'expérience, relais des messages des professionnels, échanges sur les préoccupations quotidiennes et leurs résolutions.

Les séances individuelles d'ETP

Durée de la séance : 30 à 45 minutes

Intérêt :

- _ facilitent l'accès aux séances des patients ayant une dépendance physique, sensorielle ou cognitive ou des difficultés à se trouver en groupe ;
- _ permettent de favoriser l'accessibilité aux séances ;
- _ permettent dans certaines situations une meilleure adaptation à la réalité de vie du patient.

d) Réaliser une évaluation individuelle de l'ETP

Objectif :

- _ mettre en valeur les transformations intervenues chez le patient : acquisition de compétences, vécu de la maladie au quotidien, autodétermination, capacité d'agir, etc. ;
- _ actualiser le diagnostic éducatif ;
- _ partager des informations et organiser une concertation avec les professionnels impliqués dans la prise en charge ;
- _ proposer au patient une nouvelle offre d'éducation thérapeutique qui tient compte des données du suivi de la maladie chronique et de ses souhaits(21).

4.8. Intérêt de l'éducation thérapeutique en transplantation rénale

4.8.1. L'éducation thérapeutique en transplantation rénale

L'éducation thérapeutique est déjà développée dans la prise en charge de quelques maladies chroniques telles que l'asthme et le diabète. On comprend alors tous l'intérêt de l'appliquer pour la transplantation rénale puisqu'elle fait partie des maladies chroniques. Le traitement prescrit après la transplantation est très contraignant pour le patient et engendre beaucoup d'effets indésirables. Les risques de non observance sont pourtant si importants que le patient doit en connaître les conséquences.

4.8.2. Raisons de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique en transplantation rénale

➤ La non observance

- Définition :

L'OMS définit l'observance comme « la mesure selon laquelle le comportement d'une personne, la prise des médicaments, le suivi d'un régime, et/ou l'exécution de changement de style de vie, correspond aux recommandations d'un professionnel de santé »(24).

Le problème de l'observance thérapeutique est aussi vieux que la pratique de la médecine. Hippocrate a dit : «*Les malades mentent souvent lorsqu'ils disent qu'ils prennent leurs médicaments*» (25). De nos jours, le problème reste entier. Dans un de ses rapports, l'Organisation Mondiale de la Santé a conclu que «*améliorer l'adhésion du patient à un traitement chronique devrait s'avérer plus bénéfique que n'importe quelle découverte biomédicale*»(24).

- Principaux facteurs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique

*Patient :

-Age

-Contraintes socioprofessionnelles

-Connaissances et croyances (y compris entourage)

-Niveau d'anxiété et statut émotionnel (dépression)

* Maladie

- intensité des symptômes

- gravité, pronostic

- durée (maladies chroniques)
- nature (maladies psychiatriques)
- * Traitement
 - efficacité
 - tolérance (manifestations indésirables)
 - galénique (taille du comprimé, ...)
 - nombre de prises journalières
 - durée
 - co-médications
 - coût
- * Médecin
 - relation de confiance
 - motivation, force de conviction
 - communication (intérêt pour l'observance)
- * Système de soins
 - isolement relatif du médecin
 - coordination entre les soignants
 - dossiers médicaux électroniques (Dossier Médical Global)
 - financement en fonction des performances(26).

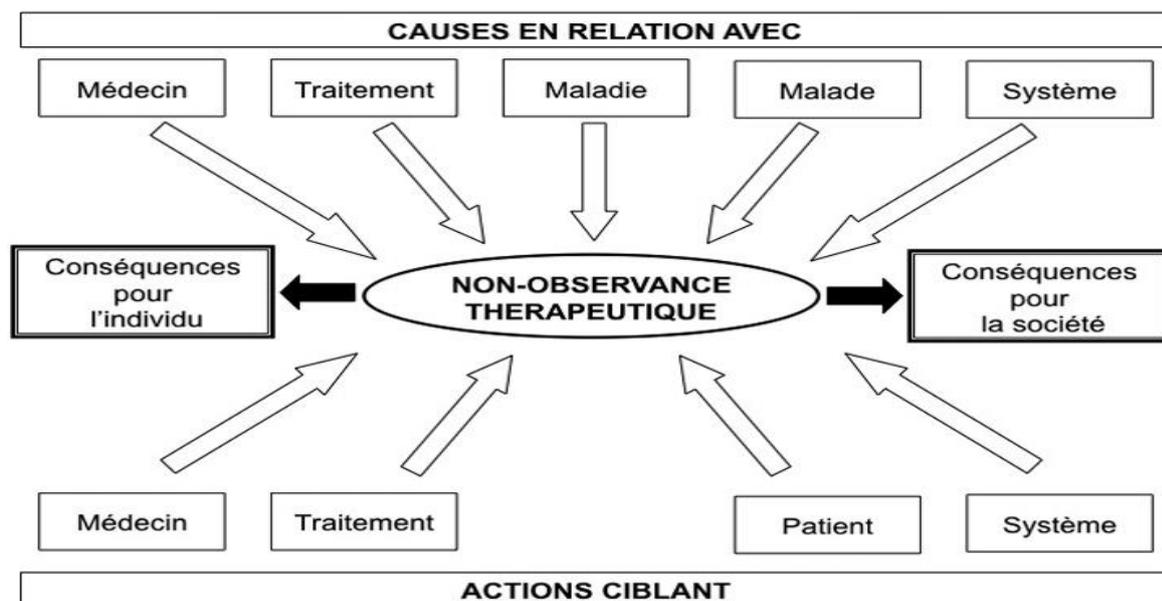


Figure 14 : Causes, conséquences et solutions relatives à la non-observance thérapeutique. Système = système de soins.

- Méthodes d'évaluation de l'observance au traitement

Tableau VI : Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes d'évaluation de l'observance au traitement.

Méthodes	Avantages	Inconvénients
<i>Méthodes directes</i>		
Observation directe du traitement	La plus exacte	Le patient peut cacher les comprimés dans sa bouche puis les recracher. Non réalisable dans la pratique courante.
Dosage du produit ou de son métabolite dans le sang	Objective	Les variations du métabolisme peuvent donner une fausse impression d'observance. Méthode coûteuse.
Dosage du marqueur biologique dans le sang	Objective	Exige le prélèvement de liquides biologiques et des dosages quantitatifs coûteux.
Evaluation de la réponse clinique du patient	Simple, facile à mettre en œuvre	Des facteurs autres que l'observance au traitement peuvent affecter la réponse clinique.
<i>Méthodes indirectes</i>		
Questionnaires au patient	Méthode simple, peu coûteuse, la plus utile dans un contexte clinique.	Résultats facilement déformés par le patient.
Quand le patient est un enfant, questionnaire au parent ou à l'enseignant	Simple et objective	Susceptible de déformation.
Carnet patient	Permet de corriger les failles de la mémoire	Facilement altérés par les patients (surestimation). Le patient doit penser à remplir son carnet et à le ramener lors des consultations.
Entretien	Facile à mettre en œuvre, peu coûteux	Influencé par la façon de poser les questions et l'habileté de l'intervieweur.
Comptage des comprimés	Objective, quantifiable et facile à mettre en œuvre	Données facilement déformées par le patient (jette les comprimés...).
Taux de renouvellement des prescriptions	Objective, données faciles à obtenir	Un renouvellement de prescription n'équivaut pas la prise du médicament.

Moniteurs électroniques de médicaments	Précise, résultats facilement quantifiables, permet de voir comment le traitement est pris	Coûteuse, nécessite des visites pour le retour de moniteur et le téléchargement des données. N'est pas une preuve de la prise du médicament.
----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Aucune méthode ne possède toutes les propriétés idéales (peu coûteuse, objective, reproductible, non intrusive, facile à utiliser et à analyser). De plus, la concordance entre toutes ces méthodes restent moyenne, traduisant le fait qu'elles explorent des composants différentes d'adhésion médicamenteuse. ces méthodes sont donc complémentaires(27).

En pratique, le recours à des méthodes indirectes est plus facilement applicable et réalisé.

- La non observance et la perte de greffon :

Dans une étude prospective parue en 2004, Vlaminick et al établissent un lien entre la non-observance du patient et le déclin du greffon. Dans cette étude, après 5 ans de suivi, la créatinine est significativement plus élevée chez les patients non-observant et ces derniers ont 3,2 fois plus de risque de faire un rejet aigu tardif (28).

La même année, Butler et al démontrent également dans une méta-analyse (325 études de 1980 à 2001) que la non-observance aux traitements immunosuppresseurs contribue à la perte du greffon chez les patients transplantés rénaux adultes. Ainsi 36% des pertes de greffon rénal sont associées à la non-observance. Le risque de perte de greffon est 7 fois supérieur dans le groupe non-observant comparé au groupe observant(29).

➤ Suivi

L'éducation thérapeutique va nous permettre de vérifier l'observance du patient par rapport aux consultations médicales de suivi. Les professionnels des programmes d'éducation thérapeutique vont vérifier que le patient va en consultation chaque année chez les différents spécialistes afin de réaliser les examens nécessaires au suivi des effets secondaires des immunosuppresseurs(10).

➤ Connaître les signes d'alerte

Le patient doit être capable de reconnaître les signes d'alerte qui doivent être signalés au personnel soignant en urgence. Par exemple en cas de fièvre, le patient doit le signaler immédiatement car elle peut être le signe d'une infection ou d'un rejet aigu.

➤ **Gestion des effets secondaires**

Les traitements immunosuppresseurs sont à l'origine de beaucoup d'effets secondaires.

Le patient doit être capable de reconnaître des signes «chroniques» qui devront être signalés lors de la prochaine consultation au centre de transplantation. C'est pour surveiller l'apparition d'effets secondaires que, lors des séances d'éducation thérapeutique, on apprend au patient à surveiller certains paramètres. Durant les trois premiers mois, le patient surveille chaque jour sa température, son poids, ses urines, sa tension artérielle, sa cicatrice, sa bouche, sa peau et l'apparition de troubles digestifs.

➤ **Automédication**

L'automédication du patient transplanté rénal est à proscrire du fait de nombreuses interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, qui sont pour certains, des médicaments à marge thérapeutique étroite. Certains médicaments, accessibles sans ordonnance et certains aliments qui sont métabolisés par le cytochromeP450 peuvent diminuer ou augmenter la concentration plasmatique des immunosuppresseurs.

Ceci peut donc avoir un effet toxique pour le greffon ou exposer à un risque de rejet.

L'éducation thérapeutique a pour rôle de sensibiliser le patient au fait de ne pas pratiquer l'automédication et de prévenir les autres professionnels de santé que le patient consulté est un transplanté rénal (médecin généraliste, dentiste...) (10).

4.9. Rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient greffé rénal

Le pharmacien qu'il soit officinal ou hospitalier peut jouer différents rôles dans la démarche éducative du patient en particulier pour l'aider à mieux vivre au quotidien avec son traitement. En 2000, S. Jacquemet et A. Certain (30) expliquent que pour le patient, le pharmacien est un conseiller de référence pour l'usage des médicaments car il détient les connaissances sur son traitement (indications, effets secondaires, interactions, précautions d'emploi, modes d'administration...) et peut donc lui apporter un autre regard sur sa pathologie.

En analysant la prescription avec le patient et en lui permettant ainsi de comprendre tous les propos médicaux, il peut favoriser les mises en lien entre ses médicaments et sa pathologie.

De plus, le pharmacien peut renforcer, rectifier ou compléter les informations enregistrées par le patient et l'amener à exprimer son vécu de la maladie au quotidien auprès de son médecin.

Le pharmacien doit être disponible et à l'écoute du patient pour l'accompagner, et ainsi :

- repérer les informations pouvant le perturber (médias, Internet...) dans la prise de son traitement,
- répondre aux questions des patients concernant l'adaptation de la prise des traitements à des circonstances particulières (ex : comment prendre ses traitements immunosuppresseurs en cas de décalage horaire),
- être un élément de soutien social du patient en cas de : rechute de la maladie, de perte d'efficacité thérapeutiques ou de perte de motivation ou de confiance en soi**(31)**.

De plus, le pharmacien peut aider le patient à intégrer son traitement et ses contraintes dans sa vie personnelle et l'accompagner dans l'apprentissage de nouvelles techniques thérapeutiques (ex : surveillance glycémique chez les patients diabétiques) **(32)**.

En effet, comme le décrit M. Baudrant et al **(31)**, le pharmacien doit veiller à l'organisation pratique de la prise des médicaments. Il est nécessaire de réaliser avec le patient un plan de prises qui prend en compte ses contraintes et ses habitudes de vie. Le pharmacien doit ensuite vérifier que le patient a intégré les modes de prises de ses traitements à l'aide par exemple d'un pilulier et de la manipulation de formes galéniques. Cette démarche favorisera l'adhérence du patient à son traitement. De plus il est important d'accompagner le patient dans la gestion logistique de ses traitements (approvisionnement, conservation, rangement...) **(16)**.

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude a pour objectifs :

Objectif primaire

Evaluer les connaissances et l'observance des patients greffés du rein envers leurs traitements immunosuppresseurs.

Objectif secondaire

- ✓ Elaborer des outils d'information et d'éducation sur les traitements immunosuppresseurs destinés aux patients et aux professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.
- ✓ Elaborer un programme d'éducation thérapeutique adapté au greffés rénaux.

2. POPULATION ET METHODE

2.1. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale réalisée sur un échantillon de patients traités par les immunosuppresseurs suite à une greffe rénale. Les données sont collectées sur une période de sept mois, du 01 Octobre 2017 au 29 Avril 2018

2.2. Population étudiée

Elle est constituée de 100 patients greffés rénaux; qui sont suivi au service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

2.2.1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude, tous les patients qui ont bénéficié d'une greffe rénale au CHU Tlemcen et les patients suivis au service de néphrologie de CHU Tlemcen après une greffe rénale faite ailleurs, quelque soit leur date de greffe.

2.2.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude, les patients greffés ayant refusé de participer au programme d'éducation thérapeutique.

2.3. Déroulement de l'étude

Avant la création du projet d'éducation thérapeutique dans le service, le personnel médical et le soignant donnait aux patients quelques informations sur le traitement aux cours de l'hospitalisation et en consultation, sans que le comportement des patients vis-à-vis leur traitement et que leur niveau de compréhension soient véritablement évalué. Il a donc été nécessaire de faire un état des lieux dans le service pour connaître les attentes des patients, avant de structurer un programme d'éducation thérapeutique adapté à leurs besoins.

Le déroulement de notre étude s'est fait selon la chronologie suivante :

- ❖ Une séance individuelle de diagnostic éducatif sur l'état des connaissances des patients vis-à-vis de la maladie et essentiellement sur la thérapeutique.

Au cours de cette séance, on a complété les formations manquantes et corrigé les idées fausses. La durée moyenne des séances était de 30 minutes environ.

- ❖ Une séance de remise de documents créés pour les patients.
- ❖ Une séance collective d'éducation thérapeutique pour les patients nouvellement greffés. La durée de la séance était d'une heure. Les documents ont été remis à ces patients à la fin de la séance.

2.4. Méthodologie

Afin de déterminer les besoins réels des patients greffés dans le service, nous avons élaboré un questionnaire à leur attention (annexe-2-). Ce questionnaire nous permettra de mieux cerner ce que le patient sait et ce qu'on doit lui rajouter comme connaissance pour accomplir son éducation.

Une réflexion démarrée en 2007 au CHU de Nancy a été poursuivie en collaboration avec 3 autres unités de transplantation rénale et a abouti à la construction du programme éduGrefe qui tente de répondre aux besoins des greffés tels qu'ils ont été identifiés et aux exigences réglementaires actuelles. Aujourd'hui ce programme est mis à la disposition de tous les centres de transplantation intéressés par cette démarche(33).

Nous nous sommes inspirés de ce guide dans l'élaboration du questionnaire.

Le questionnaire est constitué de cinq parties :

➤ Partie I : Information générale

Ce premier volet porte sur les informations générales du patient. Il permet de renseigner son nom, âge, adresse, catégorie socio professionnelle, niveau d'instruction, statut matrimonial ainsi qu'un numéaux de téléphone pour le convoquer par la suite aux séances d'ETP.

➤ Partie II : Mode de vie

Cette partie permet de connaitre les habitudes du patient: Consommation du tabac, consommation de l'alcool et sport.

On s'est intéressé aussi sur l'accès à un outil informatique pour savoir si l'établissement d'un programme informatisé pourrait être utile.

➤ Partie III : Données médicales

Cette partie comprend neuf questions fermées concernant:

- Les pathologies associées et les médicaments co-prescrits.
- La durée entre le début le l'épuration extrarénale et la greffe.
- la stratégie thérapeutique installée auparavant : L'hémodialyse, dialyse péritonéale ou la greffe préemptive.
- La date, le lieu de la greffe et la provenance du greffon
- le traitement immunosuppresseur : La stratégie thérapeutique existante chez nos patients comporte un inhibiteur de la Calcineurine, un antimétabolite et un corticoïde.

Dans cette partie on cherche le type d'inhibiteur de la Calcinurine (Ciclosporine ou Tacrolimus) et le type d'antimétabolite (MMF ou Azathioprine).

- la présence des effets indésirables.
- le recours à l'automédication et à la phytothérapie et les médicaments ou les plantes utilisés.

➤ Partie IV : Observance

Deux questions fermées sont remplies par le médecin traitant :

- Les résultats du dosage des médicaments immunosuppresseurs dans le sang (tacrolémie ou ciclosporinémie) : Toujours, généralement ou rarement dans les normes.
- Le respect des date de consultation : oui, non ou partiellement

La deuxième partie comporte six questions fermées à réponses binaires (oui ou non). Pour cela, le questionnaire de Girerd X et al (34) a été utilisé. Ce questionnaire a été validé pour mesurer l'observance des personnes sous traitements antihypertenseurs.

Les questions sont formulées aux patients dans un langage simple et accessible.

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

Figure 15 : Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique.

L'interprétation des réponses à ce questionnaire est la suivante :

Total des OUI =0 : Bonne observance

Total des OUI = 1 ou 2 : Minime problème d'observance

Total des OUI > 3 : Mauvaise observance

➤ Partie V : Evaluation des connaissances

Cette partie comporte douze questions avec plusieurs modalités de réponses.

Ici un système de score a été instauré afin de quantifier les réponses des patients. Chaque question est notée sur 1 point. Lorsque la question comporte plusieurs réponses justes que doit citer le patient, la réponse est notée partiellement.

- Les deux premières questions traitent les connaissances initiales, à savoir le rôle du traitement et les risques de ne pas prendre le traitement. Pour le rôle on s'attend à avoir comme réponse la diminution de l'immunité ou l'immunosuppression. Le rejet du greffon est effectivement le risque de ne pas prendre le traitement.
- Les deux questions suivantes concernent la posologie actuelle et la conduite à tenir en cas d'oubli du traitement ou de vomissement (évaluer les savoir-faire). La posologie diffère d'un patient à un autre, on a vérifié la concordance de la posologie dans le dossier médicale du patient.
La conduite à tenir en cas d'oubli de traitement est de le prendre immédiatement si on se rappelle avant 6 heures de l'heure habituelle pour l'inhibiteur de la calcinurine et l'anti métabolite, et avant 12 heures pour le Prednisone, par contre sauter la dose si on se rappelle après. Sans décaler l'heure de la prise suivante dans les deux cas.
- Ensuite la cinquième question se pose sur les risques à long terme du traitement : La sensibilité aux infections, les maladies cardiovasculaire et les maladies de la peau, la sixième question sur les conduites à tenir pour diminuer ces risques : l'hygiène corporelle, éviter le contacte directe avec les malades, éviter le tabac et les endroits enfumés, pratiquer du sport et se protéger contre le soleil.
- Le régime alimentaire est abordé dans la septième question : On a demandé au patient s'il sait qu'il doit suivre un régime demi salé, demi sucré, s'il boit suffisamment d'eau et s'il prend une alimentation équilibrée.
- On a posé une question sur les aliments contre indiqués : Le pamplemousse, le Millepertuis...
- La neuvième question se pose sur les signes d'alerte du rejet : La fièvre, les œdèmes, l'augmentation de la tensions artérielle, la douleur au niveau du greffon..

- La dixième question concerne les sports et les activités à éviter ; on voulait savoir si le patient sait qu'il peut reprendre son activité professionnelle et son activité sportive sauf si elles sont agressives et si elles comportent un risque sur le greffon.
- On a terminé par deux questions afin de savoir si les patient informent les autres professionnels de santé qu'il sont greffés et s'ils consultent leur médecin traitant avant de prendre un nouveau médicament, une tisane, une vaccination ou même s'il désire une grossesse.

Le score obtenu a été utilisé pour l'analyse statistique des connaissances et pour répartir les patients en 3 groupes :

- Groupe des patients avec bonne connaissance : score ≥ 9 points (plus de 75% des réponses corrects)
- Groupe de patients avec moyenne connaissance : 6 points \leq score < 9 points (plus de 50% des réponses corrects)
- Groupe de patients avec mauvaise connaissance : score < 6 points (moins de 50% de réponses justes)

2.5. Remplissage du questionnaire

Les questionnaires ont été remplis durant des séances individuelles au centre de consultation spécialisée de Boudrene, le jour de la consultation (Lundi), sur une période de sept mois, du 01 Octobre 2017 au 29 Avril 2018 au cours de 29 séances.

Le questionnaire fut relu et corrigé d'abord par le médecin responsable puis testé auprès de 10 patients afin d'en vérifier le réalisme et la pertinence. Ce test a permis de réviser l'enchaînement des questions afin de transformer l'interrogatoire en un entretien. Il a permis aussi de reformuler certaines questions mal comprises par les personnes interrogées.

2.6. L'analyse statistique :

Une analyse statistique a été réalisée afin d'identifier les variables pouvant influencer le score des réponses des patients. Le lien entre deux variables a été étudié par le test du Khi^2 du Pearson. Ces test étaient réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 21.

3. RESULTATS

3.1. Données épidémiologiques

3.1.1. Répartition selon l'âge

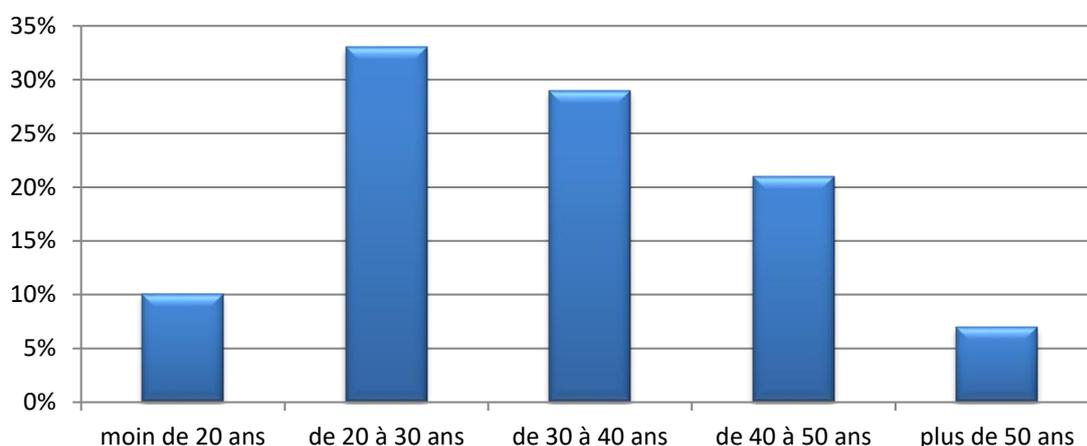


Figure16: Répartition des patients selon leur tranche d'âge.

Les extrêmes d'âge des patients sont de 12 et 54 ans avec une moyenne d'âge de 34 ans ($\pm 10,83$).

3.1.2. Répartition selon le sexe

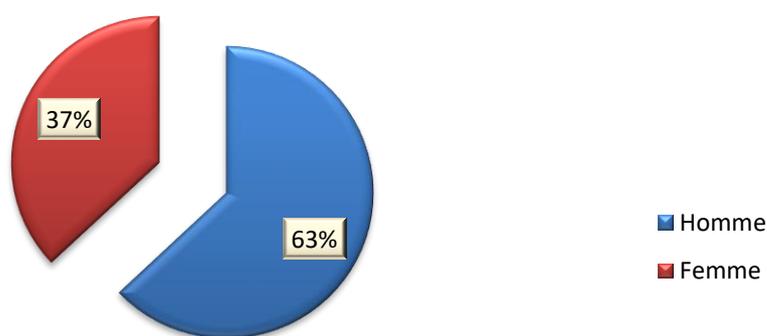


Figure17 : Répartition des patients selon le sexe.

Notre échantillon se compose de 63 % (n=63) d'hommes et de 37 % (n= 37) de femmes, le sexe ratio est de 1,76.

3.1.3. Répartition selon les wilayas d'origine

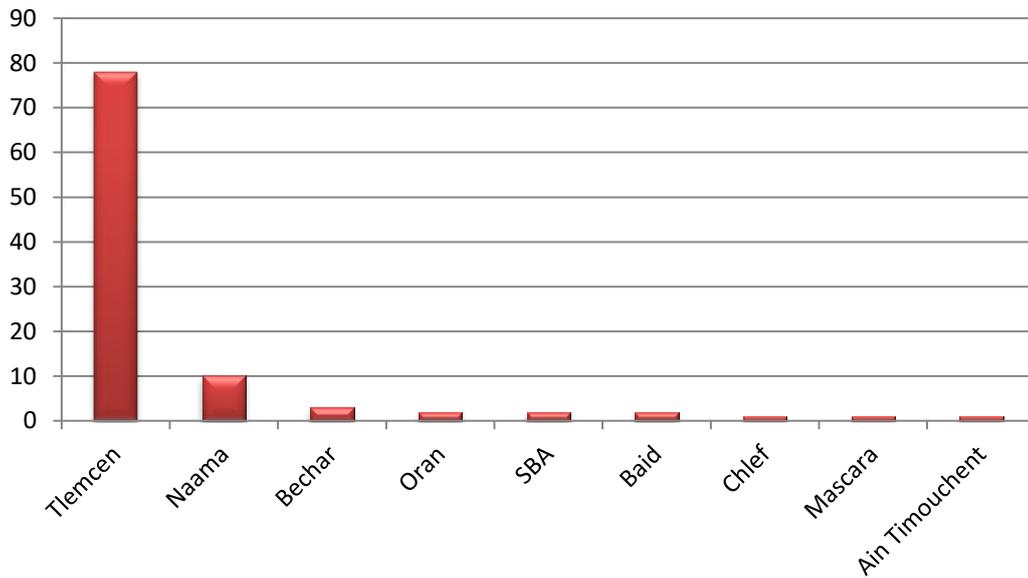


Figure 18 : Répartition des patients selon la wilaya de provenance.

La majorité des patients (n=78) sont de la wilaya de Tlemcen.

Répartition selon le niveau d'étude

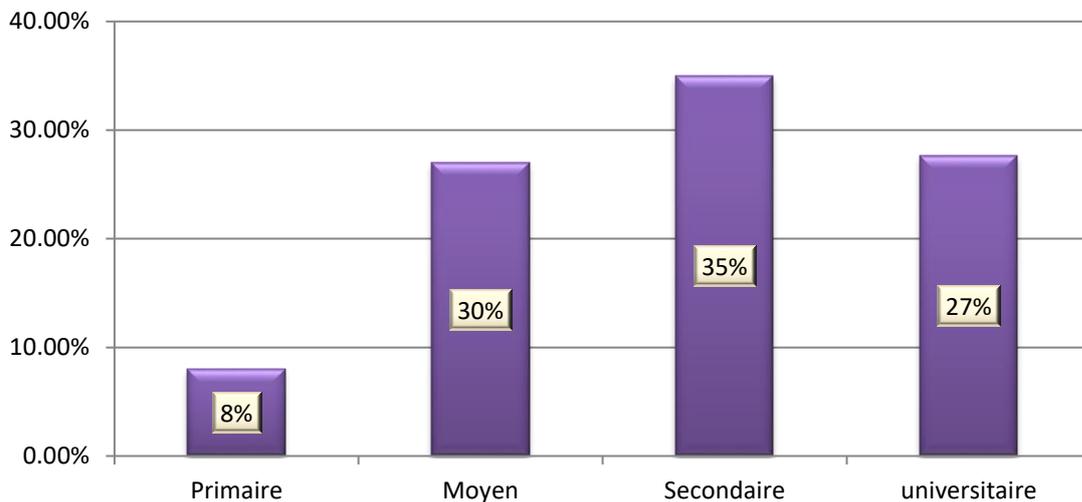


Figure 19 : Répartition des patients selon leur niveau d'étude.

Le niveau scolaire moyen et secondaire sont représentés respectivement par 30% (n= 30) et 35% (n=35) des patients. 27% de nos patients sont des universitaires.

3.1.4. Répartition selon la catégorie socioprofessionnelle

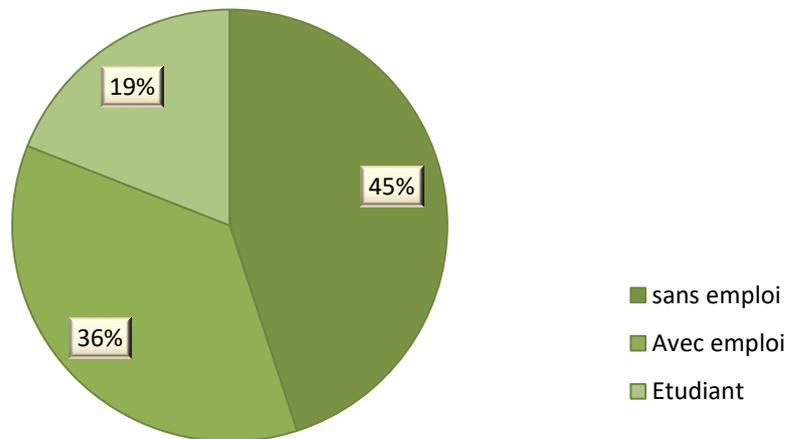


Figure 20 : Répartition des patients selon la catégorie socioprofessionnelle.

Presque la moitié des patients (45%) sont sans emploi, en sachant que dans cette catégorie sont inclus : Les retraités, les femmes au foyer, les chômeurs.....

Les étudiants représentent 19% (n=19) de l'échantillon.

3.1.5. Répartition selon le statut matrimonial

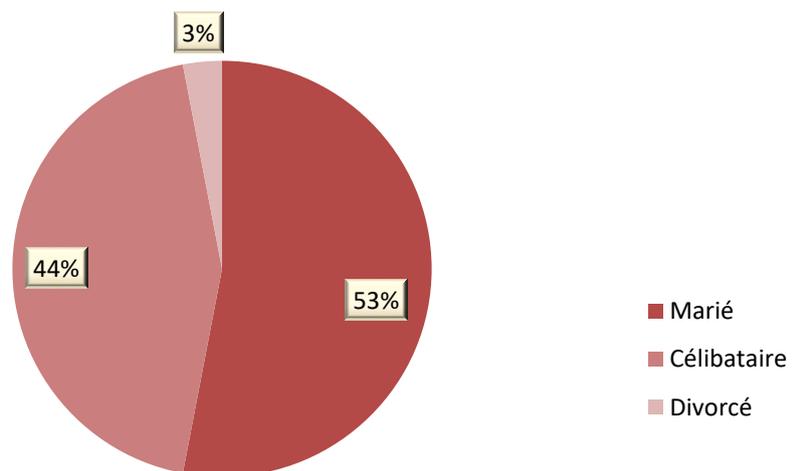


Figure 21 : Répartition des patients selon le statut matrimonial.

53% (n=53) de la population sont mariés, 44% (n=44) célibataires et 3% (n=3) divorcés.

3.2. Mode de vie

3.2.1. L'exposition au tabac

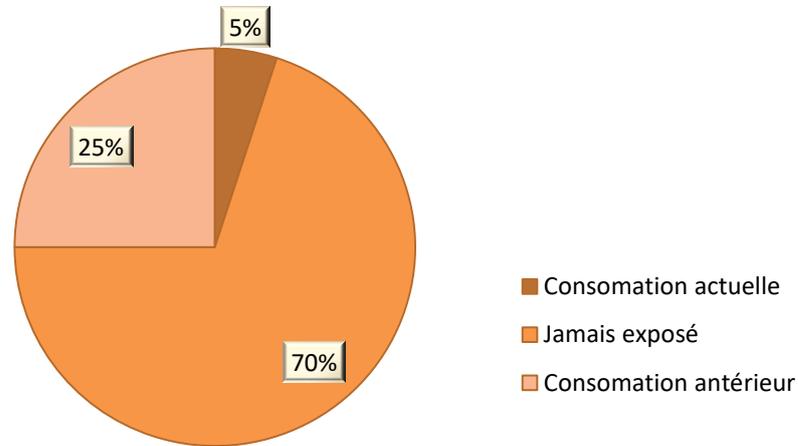


Figure 22 : Répartition des patient selon leur exposition au tabac.

70% (n=70) des patients n'ont jamais fumé, 25% (n=25) ont consommé le tabac au passé, et 5% (n=5) des greffés fument encore actuellement.

3.2.2. Consommation de l'alcool

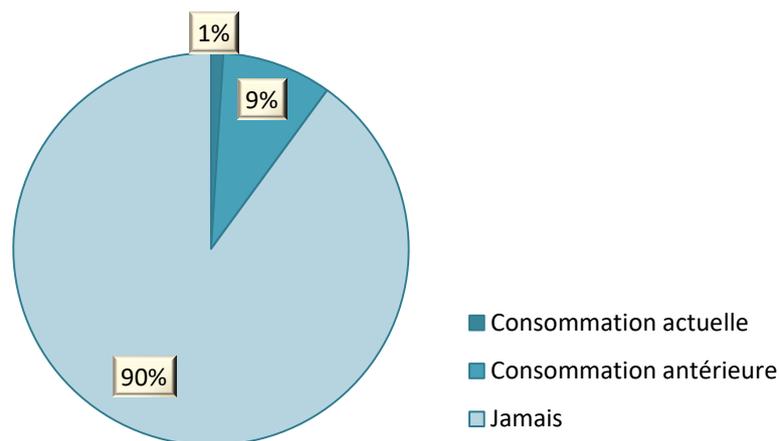


Figure 23 : Répartition des patients selon leur consommation d'alcool.

Dans notre échantillon, 90% (n=90) des patients n'ont jamais consommé de l'alcool, 9% (n=9) l'ont consommé antérieurement et un seul patient le consomme actuellement.

3.2.3. L'activité sportive

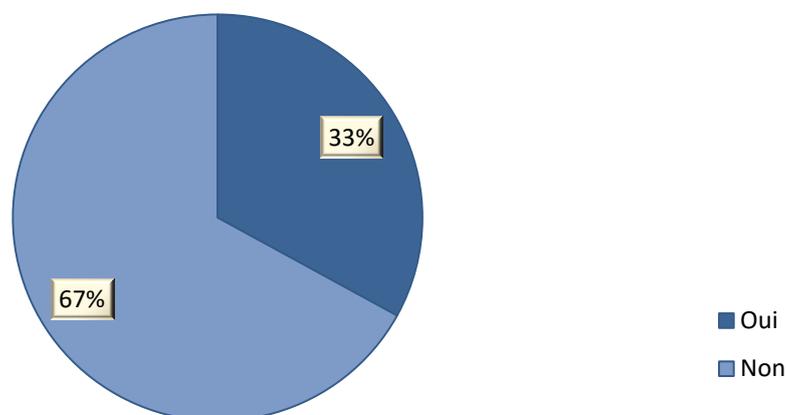


Figure 24: Répartition des patients selon la pratique du sport.

Plus des deux tiers (72%) de nos patients ne pratiquent aucune activité sportive.

3.2.4. Accès à un outil informatique

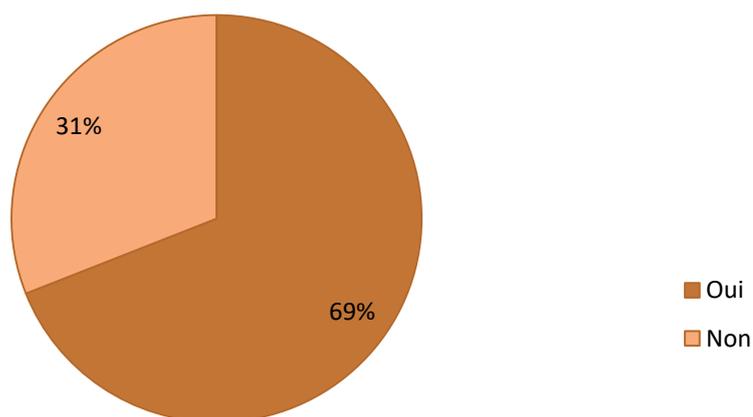


Figure 25 : Répartition des patients selon leur accès à un outil informatique.

69% (n=69) des patients utilisent un outil informatique

3.3. Données médicales

3.3.1. Pathologie associées

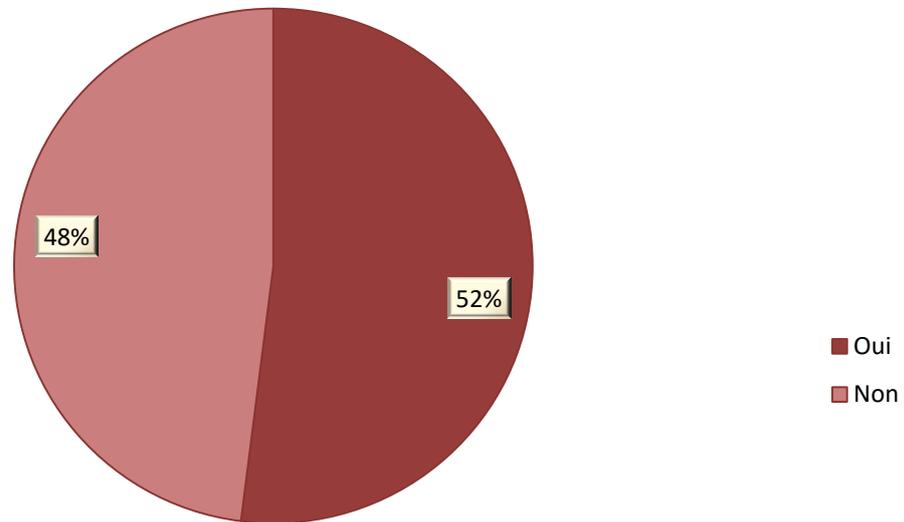


Figure 26 : Répartition des patients selon la présence ou non de pathologies associées.

52% (n=52) des patients de nos greffés présentent une pathologie associée.

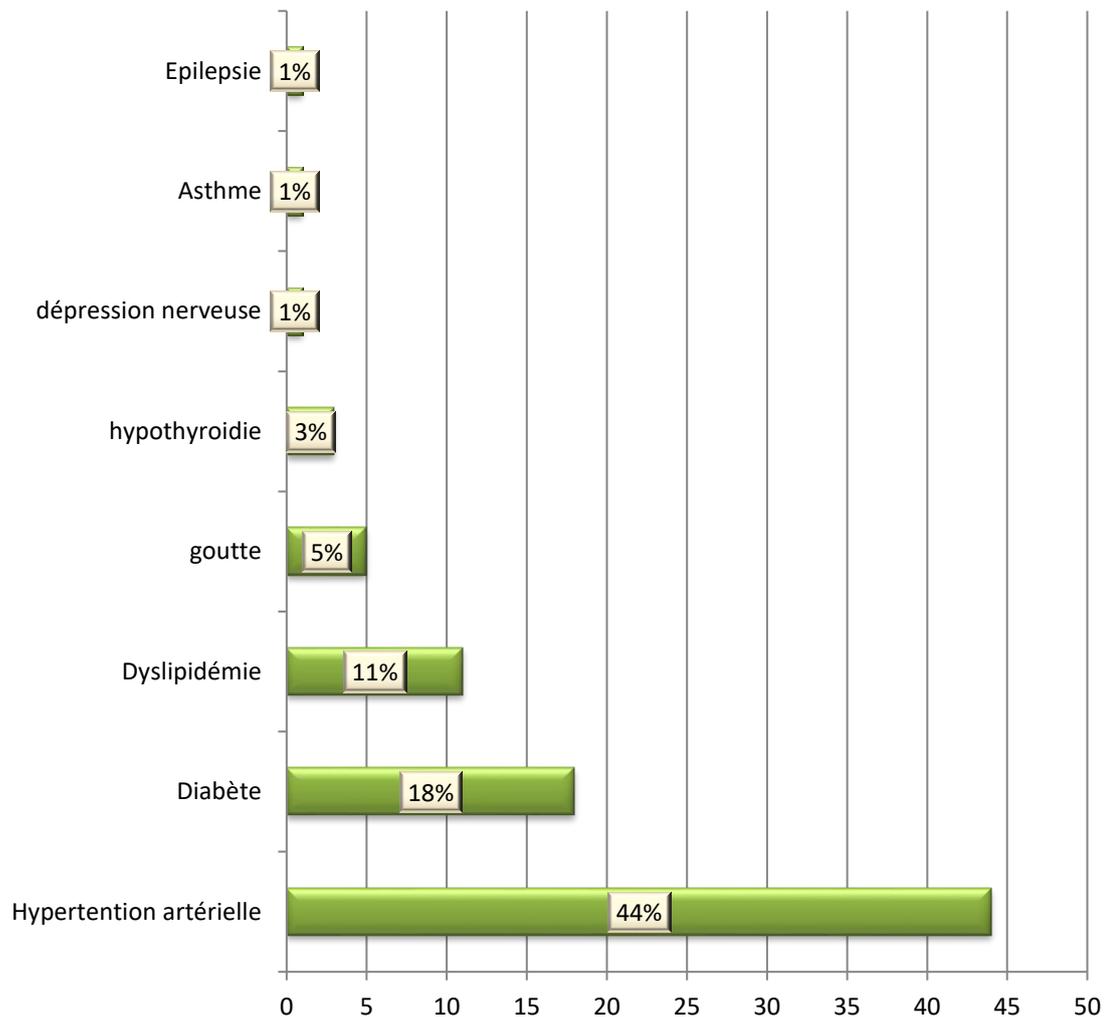
Les différentes pathologies associées

Figure 27 : Répartition des patients selon les pathologies associées.

L'hypertension artérielle est la pathologie la plus fréquemment retrouvée chez nos patients, elle se voit chez 44% (n=44) de l'ensemble de l'échantillon.

Le diabète sucré est présent chez 18% des patients et la dyslipidémie chez 11% d'entre eux.

3.3.2. Durée entre le début d'épuration extra rénale et la greffe

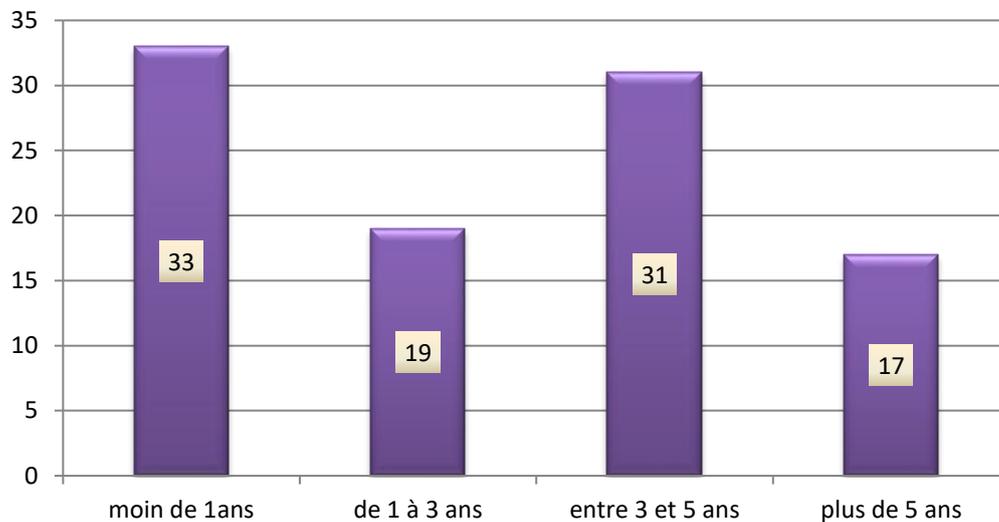


Figure 28 : Répartition des patients selon la durée entre la date de début d'épuration extrarénale et la greffe.

Environs un tiers (33%) de notre population sont restés moins d'un an en dialyse, et plus de la moitié 52% ont passé moins de trois ans en dialyse. La durée moyenne est de 3,5 ans.

3.3.3. Méthode d'épuration extrarénale avant la greffe

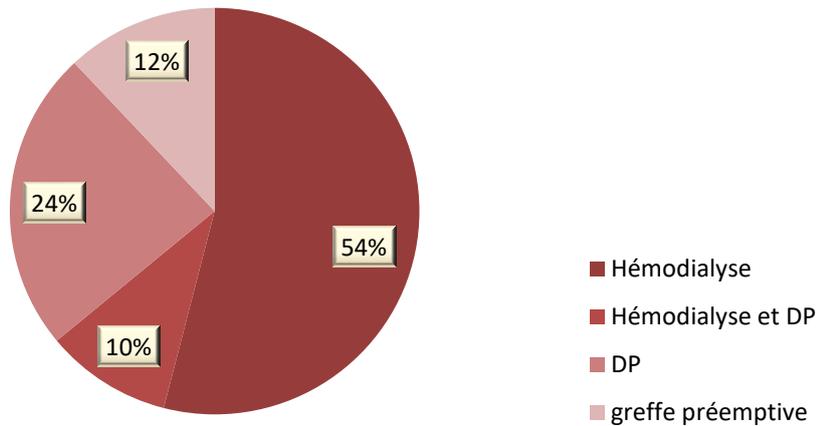


Figure 29 : Répartition des patient selon la stratégie de suppléance avant la greffe.

L'hémodialyse est la méthode de dialyse la plus fréquente chez 54% des patients (n=54). 10% des patients sont passé de la dialyse péritonéale à l'hémodialyse pour des raisons médicales. 12 patients ont bénéficié d'une greffe préemptive.

3.3.4. Lieu de la greffe

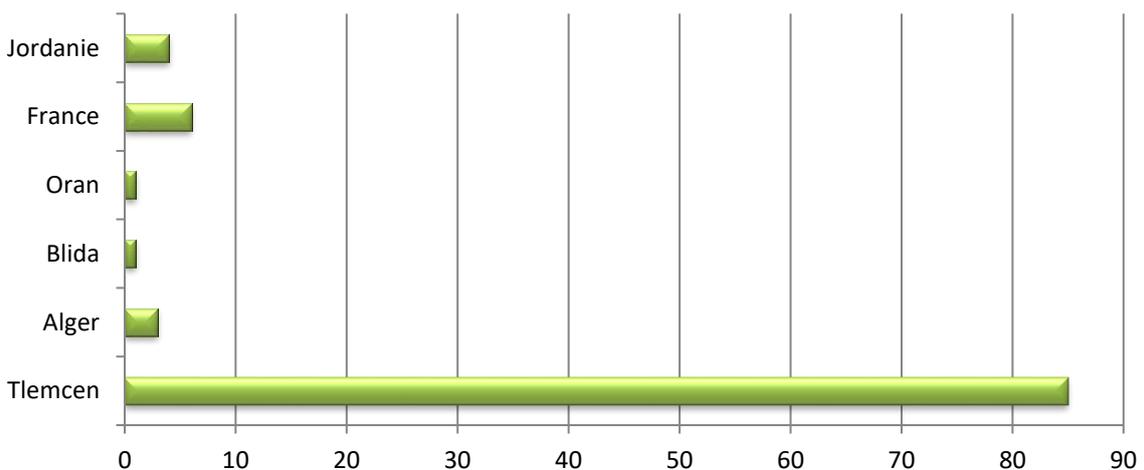


Figure 30: Répartition des patients selon le lieu de la greffe.

85 patients ont été greffés à Tlemcen, 6 en France et 3 en Jordanie.

3.3.5. Date des greffes

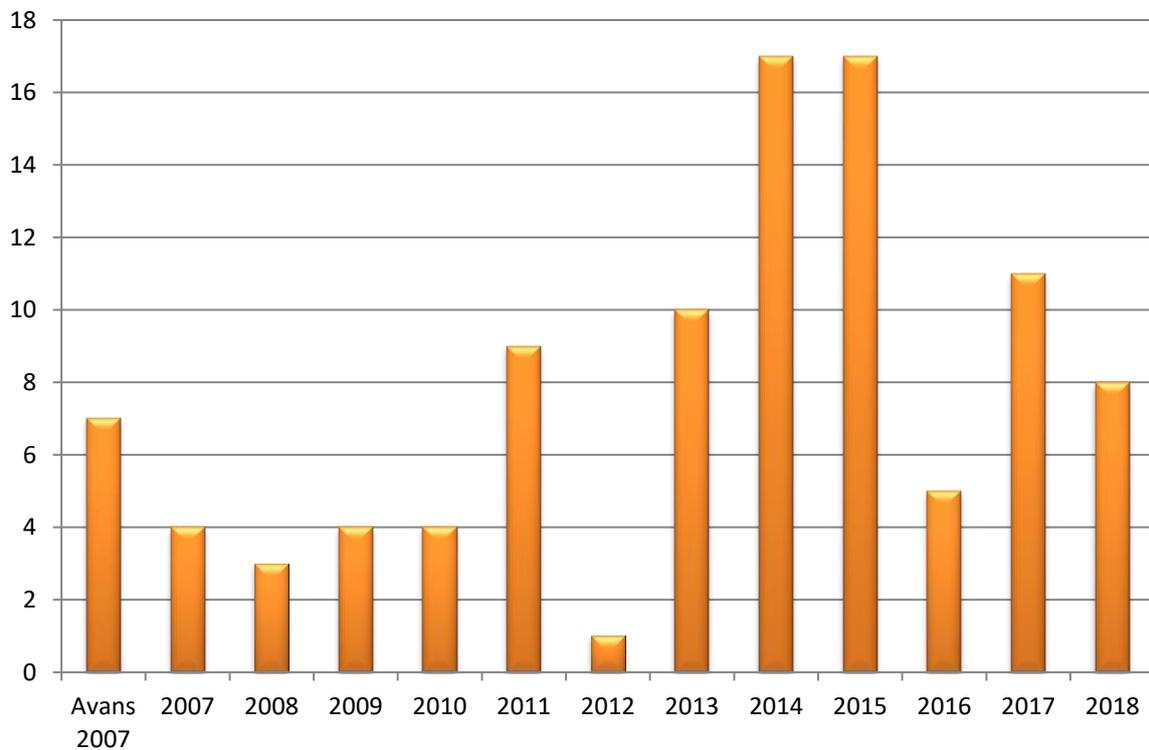


Figure 31 : Répartition des patients selon la date de la greffe.

La greffe la plus ancienne remonte à 1990, la première greffe effectuée à Tlemcen s'est faite en 2007. L'activité de la greffe s'est intensifiée en 2014 et 2015.

3.3.6. Lien de parenté entre le donneur et le receveur

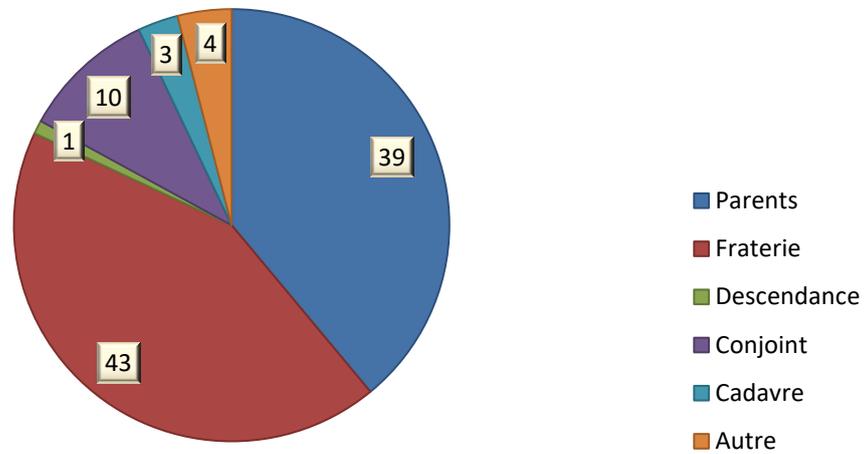


Figure 32: Répartition des patients selon leur lien de paternité avec le donneur.

Dans la majorité des cas le donneur est l'un des parents ou provient de la fraterie.

3.3.7. Stratégie thérapeutique

Tous les patients prennent le Prednisone comme corticoïde.

a. Inhibiteurs de la Calcineurine

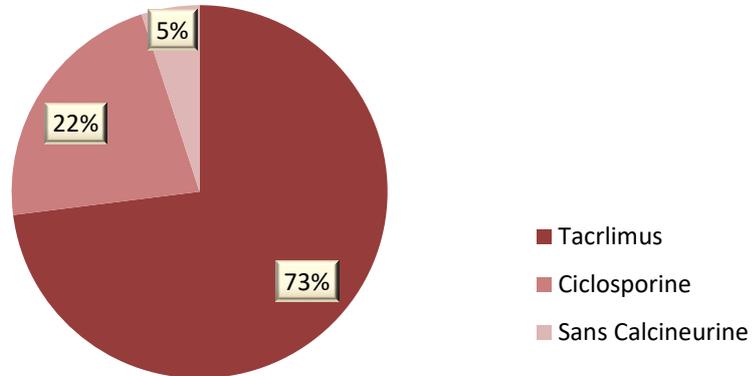


Figure 33 : Répartition des patients selon l'inhibiteur de la Calcineurine pris.

La stratégie thérapeutique basée sur le Tacrolimus est la plus fréquente chez plus des deux tiers des patients (73%). 5 patients ne prennent pas d'inhibiteur de la calcineurine.

b. Antimétabolite

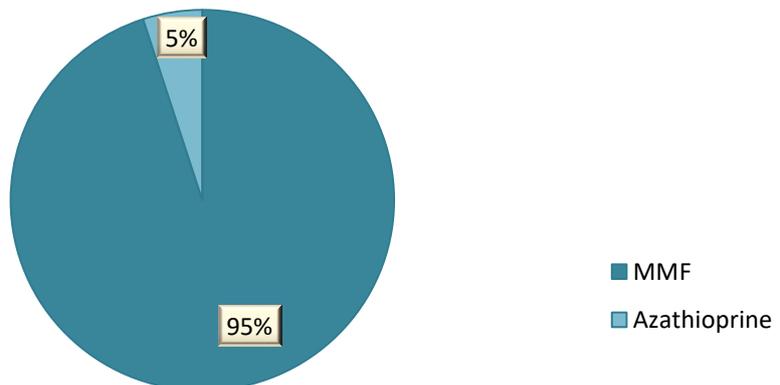


Figure 34 : Répartition des patients selon l'antimétabolite pris.

95% des patients prennent le mycophénolate mofétil comme antimétabolite. 5 patients seulement sont sous Azathioprine actuellement, il s'agit de femmes désireuses de grossesse ou de patients qui ont eu des effets indésirables avec le MMF.

3.3.8. Effets indésirables du traitement immunosuppresseur

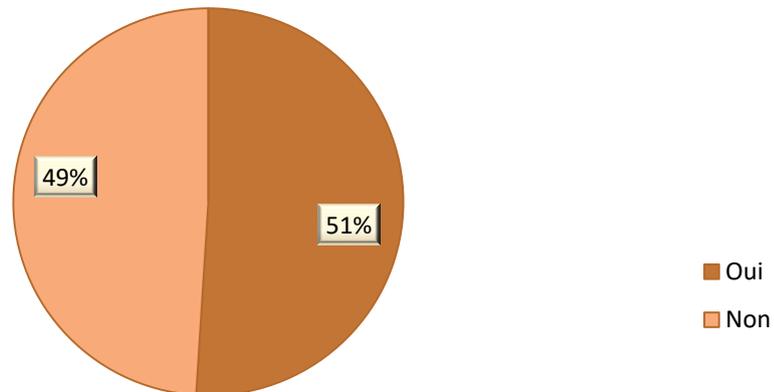


Figure 35 : Répartition des patients selon la présence ou non des effets indésirables

51% (n=51) des patients affirment avoir présenté des effets indésirables au traitement immunosuppresseurs.

Type d'effets indésirables

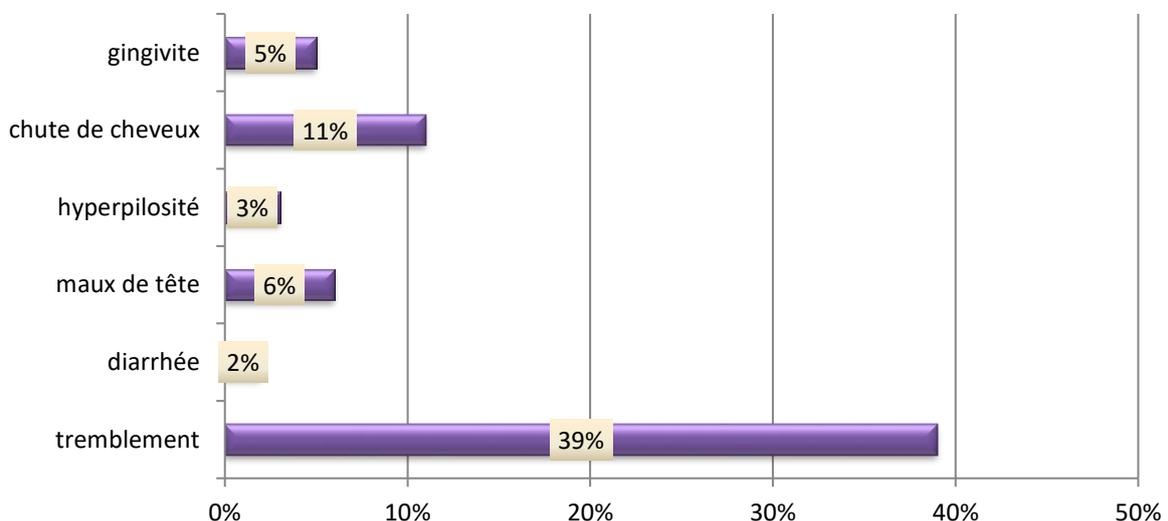


Figure 36 : Répartition des patients selon le type d'effet indésirable.

Le symptôme le plus fréquent est le tremblement des extrémités qui représente l'un des principaux effets indésirables des inhibiteurs de la calcineurine. La gingivite et l'hyperpilosité sont principalement liées à la ciclosporine. La diarrhée est l'un des effets secondaires les plus fréquents du MMF.

3.3.9. Médicaments co-prescrits

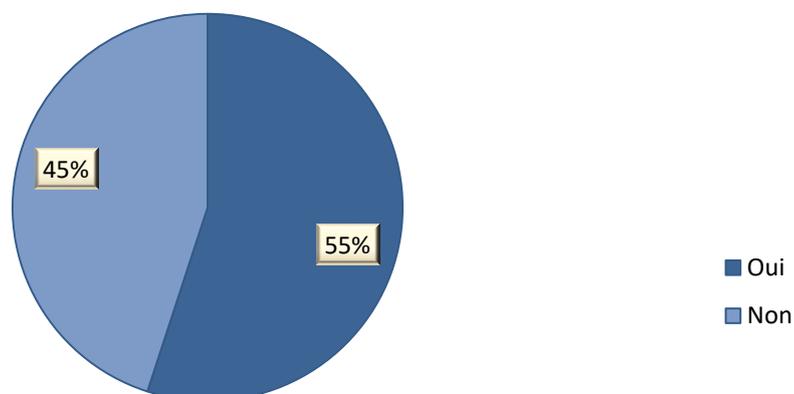


Figure 37 : Répartition des patients selon la présence des médicaments co-prescrits.

55% des patients prennent d'autres traitements en association avec les immunosuppresseurs.

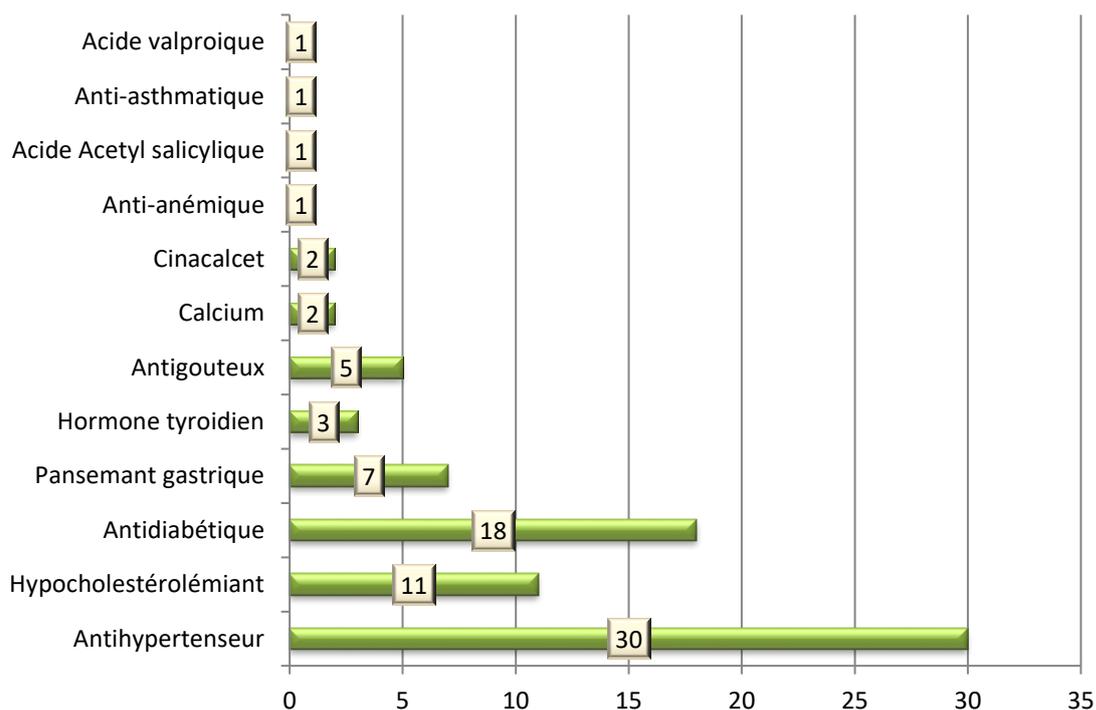


Figure 38 : Répartition des patients selon le traitement en cours.

Les principaux médicaments pris en association avec les immunosuppresseurs sont représentés par les antihypertenseurs chez 30% des patients, les antidiabétiques pris par 18% et les hypocholestérolémiants pris par 11%.

3.3.10. Recours à l'automédication

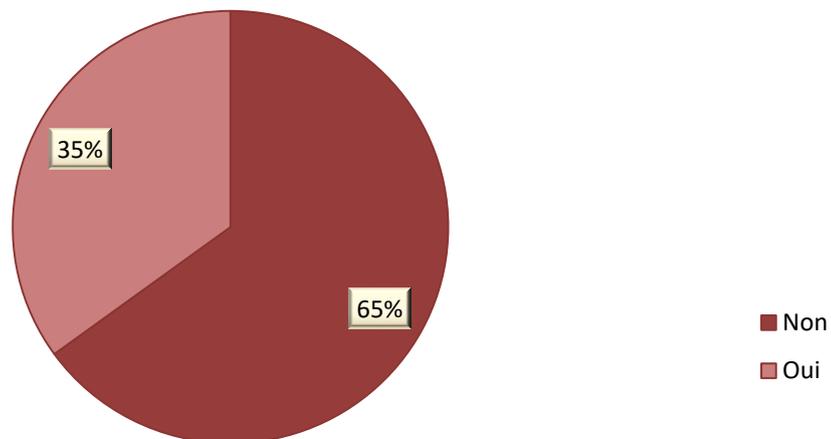


Figure 39: Répartition des patients selon leur recours à l'automédication.

35% des patients (n=35) ont recours à l'automédication.

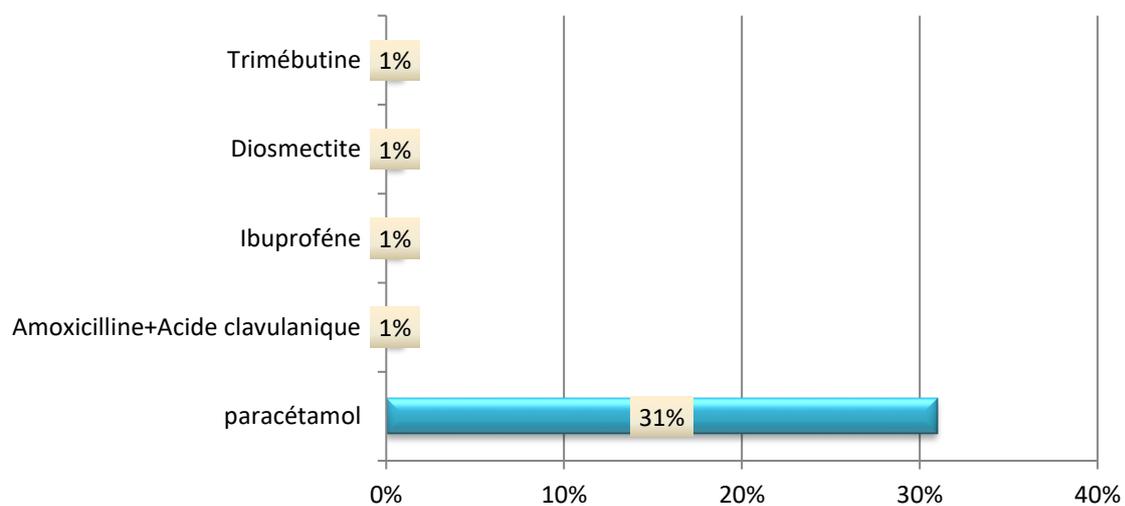


Figure 40 : Répartition des médicaments retrouvés en automédication

Le principal médicament pris sans avis médical est représenté par le Paracétamol, pris régulièrement par 31% des patients.

3.3.11. Recours à la phytothérapie

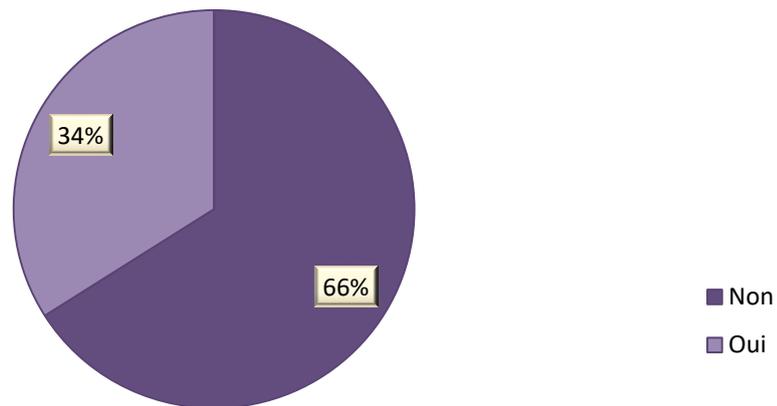


Figure 41 : Répartition des patients selon leur recours à la phytothérapie.

34% (n=34) de notre échantillon ont recours à la phytothérapie.

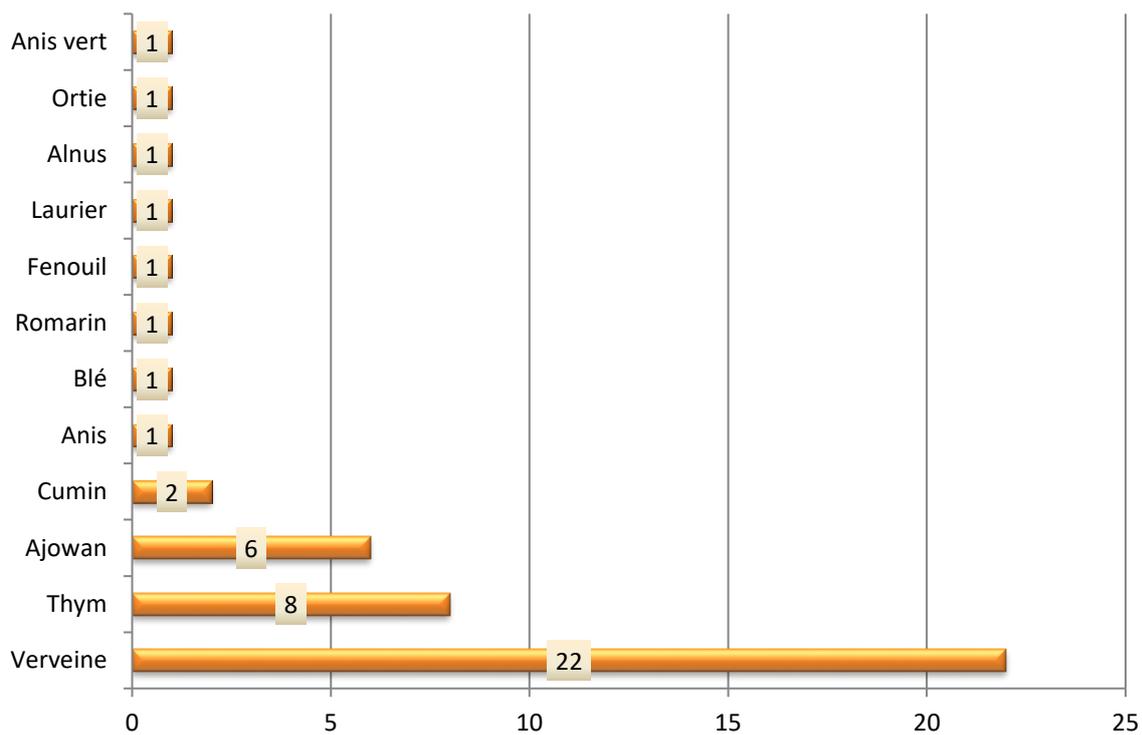


Figure 42 : Répartition des patients selon les plantes utilisés.

La verveine, le thym et l'ajowan sont les plantes les plus utilisées.

3.4. Observance

3.4.1. Résultat du dosage sanguin de l'anticalcineurine (Tacrolémie et Ciclosporinémie)

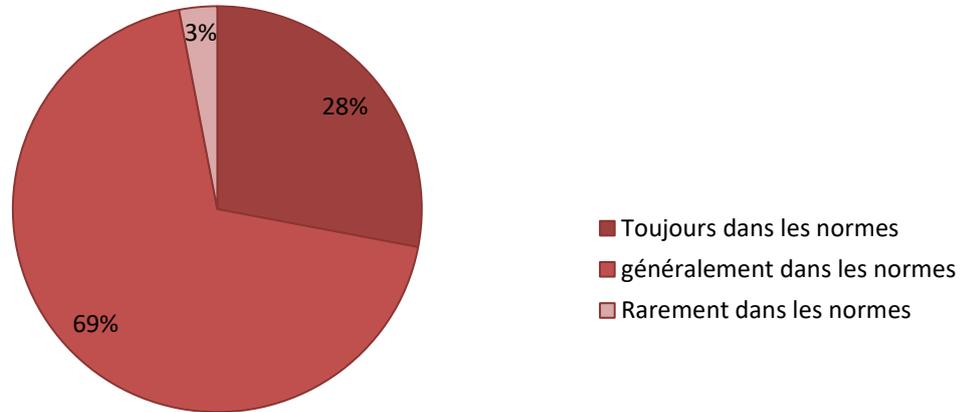


Figure 43 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de l'anticalcineurine.

Le dosage des anticalcineurines dans le sang est dans les normes chez la plus part des patients (97% des patients).

3.4.2. Respect des dates de visite

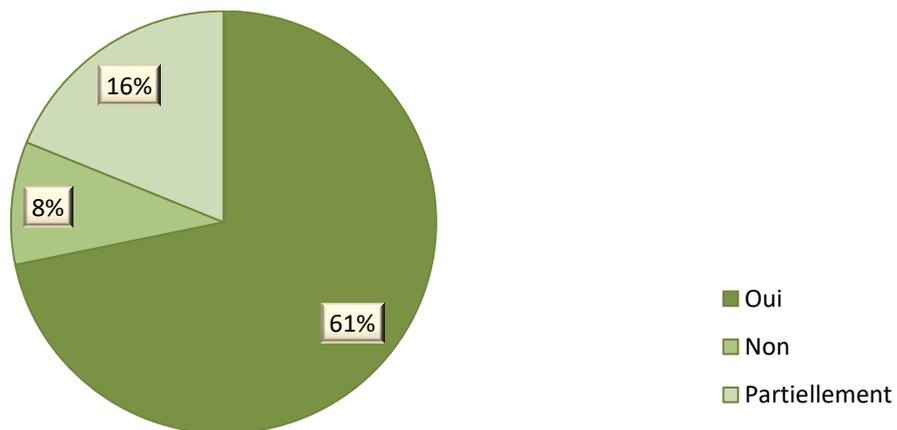


Figure 44 : Répartition des patients selon leur respect des dates de visite.

61% (n=61) des patients respectent parfaitement leurs dates de visite médicale, 16% (n=16) des patients les respectent partiellement, et 8% (n=8) ne les respectent pas.

3.4.3. Observance du traitement immunosuppresseur

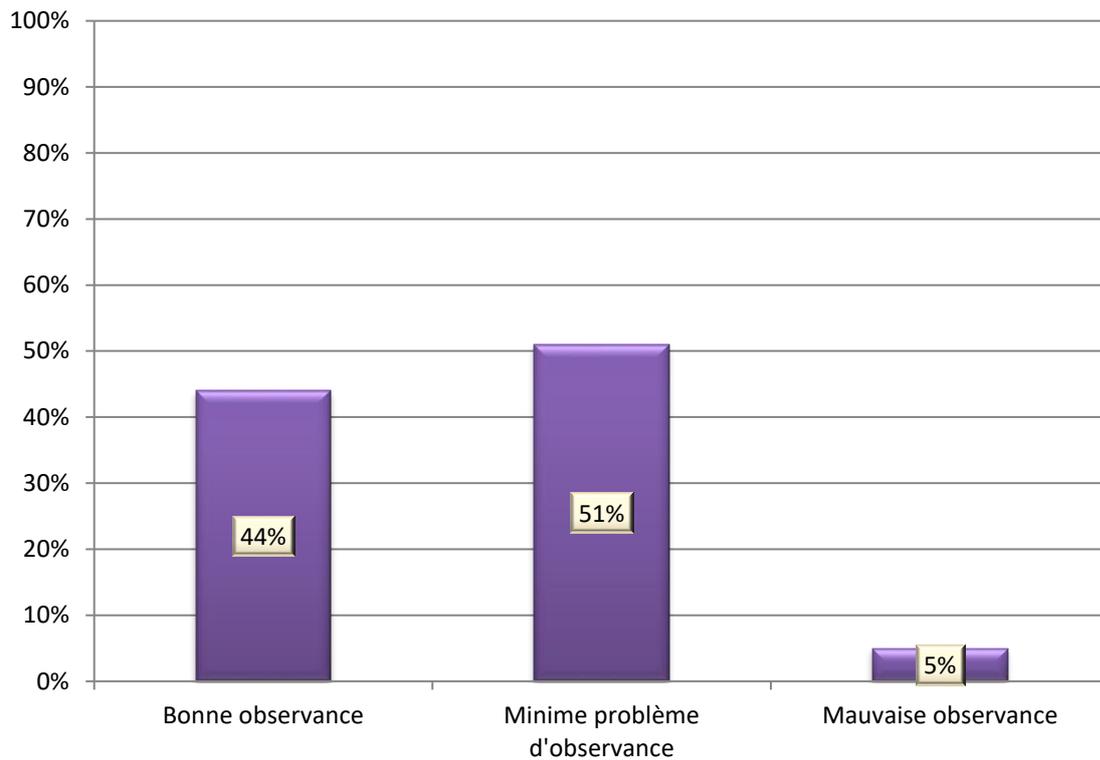


Figure 45 : Profil d'observance des patients selon le questionnaire de Girerd.

51% (n=51) des patients ont un minime problème d'observance. 44% (n=44) sont bons observants et 5% (n=5) des patients ont une mauvaise observance du traitement immunosuppresseur.

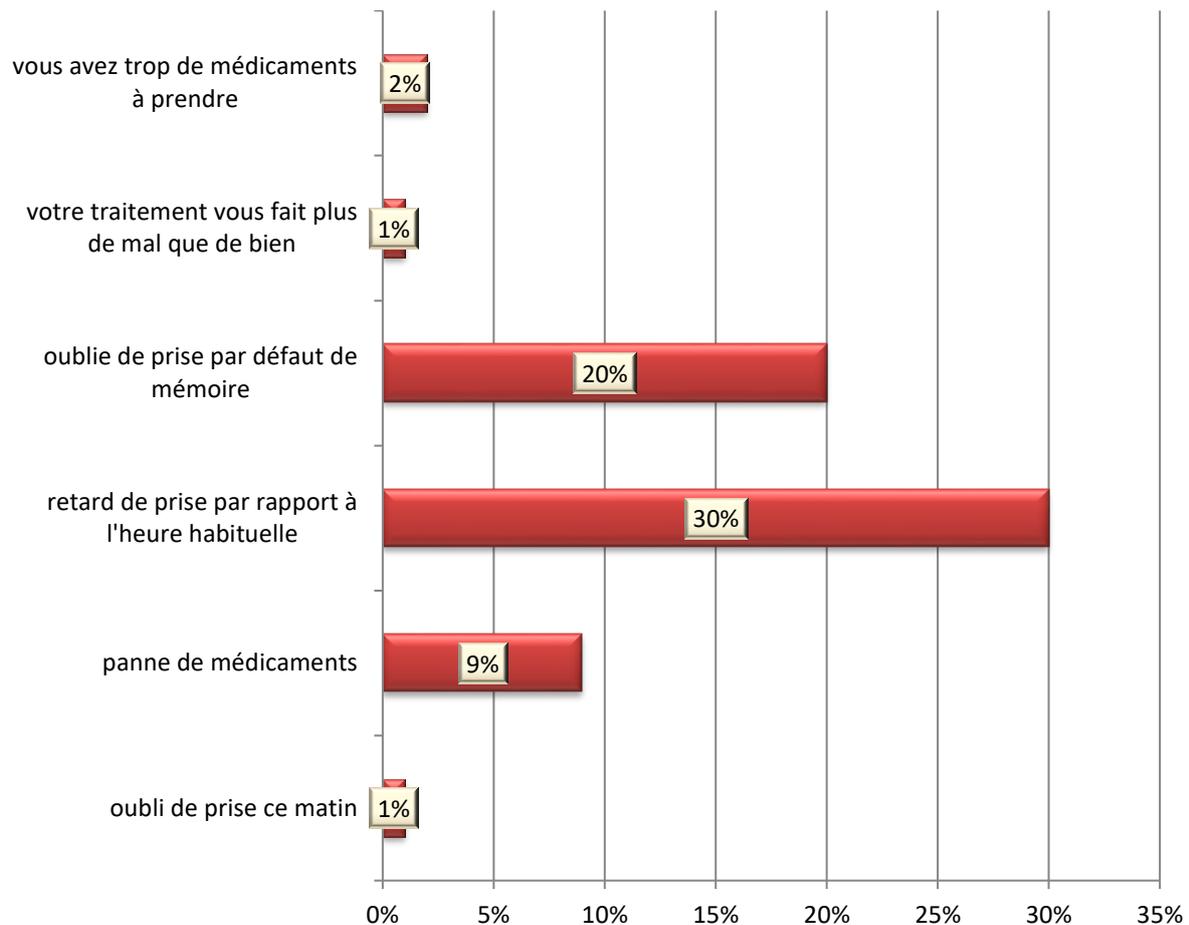
Réponses au questionnaire de Girerd

Figure 46 : Pourcentage de réponse "OUI" au questionnaire de Girerd.

30% des patients avouent qu'ils leur arrivent de prendre leurs médicaments en retard par rapport à l'heure habituelle.

Les autres problèmes d'observance sont principalement liés à l'oubli de prise, qui concerne 20% des patients, mais cet oubli n'a pas été régulier et a été plutôt exceptionnel. La panne de médicaments n'a concerné que 9% des patients.

3.5. Evaluation des connaissances

Niveau de connaissance

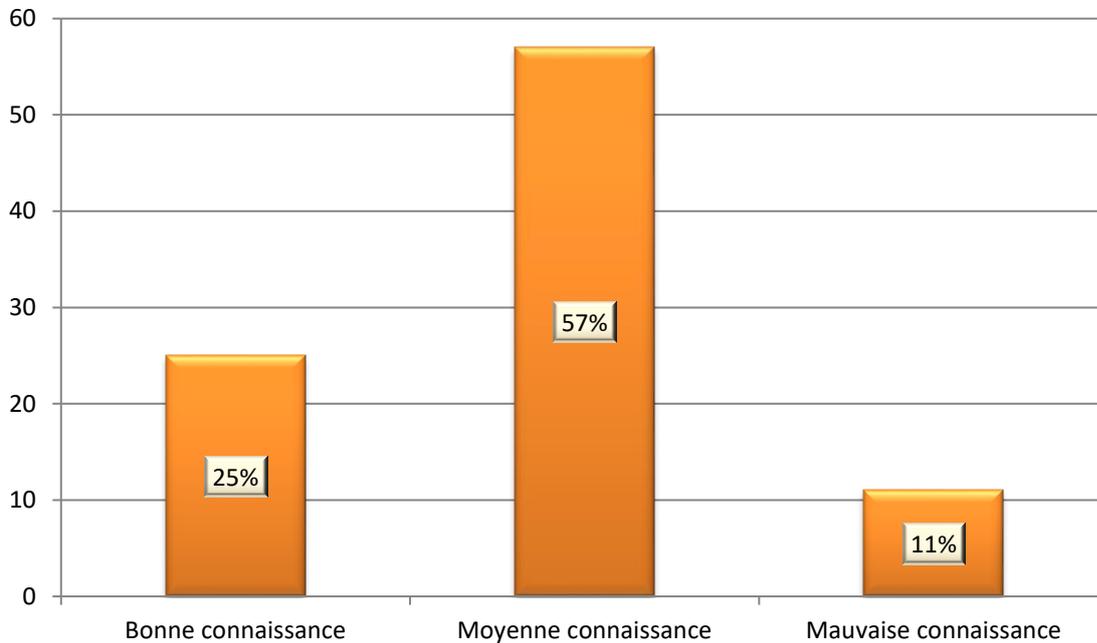


Figure 47 : Répartition des patients selon leur niveau de connaissance.

Un score a été établi en fonction des réponses des patients. 12 questions ont été posées pour juger l'état de connaissance des patients.

Les patients avec bonnes connaissances sont ceux ayant un score supérieur à 9. Ils représentent 25% de la population étudié.

Les patients avec connaissances moyennes sont ceux ayant un score compris entre 6 et 9. Ils représentent 57% de la population.

Les patients avec mauvaises connaissances sont ceux ayant un score inférieur à 6. Ils représentent 11% de notre population.

Réponses au questionnaire d'évaluation de connaissance

Tableau VII: Réponses aux items de connaissance.

	Réponse correcte	Réponse incorrecte	Réponse incomplète
Mode d'action du traitement	62	38	
Risque de ne pas prendre régulièrement le traitement	88	12	
posologie actuelle	100	0	
conduite à tenir en cas d'oublie	3	97	
Les risques liés au traitement	18	6	76
Hygiène de vie	50	3	47
Régime alimentaire adapté	14	1	85
signe d'alerte	8	8	84
Produits à risque	1	59	40
Sport et activité à éviter	60	40	
Prévenir les professionnels de santé de la greffe	86	14	
demander l'avis du médecin	94	6	

Tous les patients connaissent correctement leurs posologies actuelles. Un pourcentage élevé de bonnes réponses est retrouvé avec les questions qui concernent les risques de ne pas prendre le traitement régulièrement (88%), prévenir les professionnels de santé de la greffe (86%) et demander l'avis du médecin en cas de souci (94%).

Pour les risques liés au traitement, 76% des patients connaissent quelques uns, essentiellement le risque infectieux lié à l'immunosuppression.

Concernant, l'hygiène de vie, 47% en ont des connaissances moyennes et citent principalement, l'hygiène corporelle et la protection du soleil.

Pour le régime alimentaire 85% des réponses sont limitées au régime demi salé demi sucrée. 84% des patients citent la fièvre uniquement comme signe d'alerte de complication.

40% des patient savent que le Pamplémousse est un produit à risque, contre indiqué sans connaitre la cause.

97% des patients ne savent pas quoi faire en cas d'oublie de médicaments.

3.6. Observance et facteurs de risque

3.6.1. Âge et observance

Tableau VIII : Relation entre l'âge et l'observance

		Observance				X ²	P
		Bonne observance	Minime problème d'observance	Mauvaise observance	Total		
Age	Moins de 20 ans	7	2	1	10	6,98	0,54
	De 20 à 30 ans	13	19	1	33		
	De 30 ans à 40 ans	13	15	1	29		
	De 40 à 50 ans	9	10	2	21		
	Plus de 50 ans	2	5	0	7		
Total		44	51	5	100		

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P>0,05. On peut dire que l'observance n'a pas de relation avec l'âge.

3.6.2. Sexe et observance

Tableau IX : Relation entre le sexe et l'observance

		Observance				X ²	P
		Bonne observance	Minime problème d'observance	Mauvaise observance	Total		
Sexe	femme	15	20	2	37	0,28	0,86
	homme	29	31	3	63		
	Total	44	51	5	100		

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P>0,05. On peut dire que l'observance n'a pas de relation avec le sexe du patient.

3.6.3. Niveau d'instruction et observance

Tableau X : Relation entre le niveau d'instruction et l'observance

		Observance				Total	X ²	P
		Bonne observance	Minime problème d'observance	Mauvaise observance				
Niveau d'instruction	Primaire	4	3	1	8	1,93	0,93	
	Moyen	13	15	2	30			
	Secondaire	15	19	1	35			
	Universitaire	12	14	1	27			
	Total	44	51	5	100			

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P>0,05. On peut dire que l'observance n'a pas de relation avec le niveau d'instruction.

3.6.4. Résultat du dosage des anticalcineurines et observance

Tableau XI : Relation entre les résultats du dosage des anticalcineurines et l'observance

		Observance				Total	X ²	P
		Bonne observance	Minime problème d'observance	Mauvaise observance				
Résultat du dosage	Toujours dans les Normes	15	14	2	21	4,84	0,56	
	Rarement dans les normes	0	4	0	4			
	Généralement dans les normes	29	33	3	65			
	Total	44	51	5	100			

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P>0,05 doc on peut dire que l'observance n'a pas de relation avec les résultats du dosage des calcineurine (tacrolémie et ciclosporinémie).

3.6.5. Connaissance et observance

Tableau XII : Relation entre le niveau de connaissance et l'observance

		Observance			Total	X^2	P
		Bonne observance	Minime problème d'observance	Mauvaise observance			
Connaissance	Bonne connaissance	17	9	1	27	8,73	0,07
	Connaissance moyenne	25	33	4	62		
	Mauvaise connaissance	2	9	0	11		
Total	44	51	5	100			

X^2 : valeur de Khi deux

P : Précision

$P > 0,05$. On peut dire que l'observance n'a pas de relation avec le niveau de connaissance.

3.7. Connaissance et facteurs de risque

3.7.1. Âge et niveau de connaissance

Tableau XIII : Relation entre l'âge et le niveau de connaissance

		Connaissance			Total	X^2	P
		Mauvaise connaissance	Connaissance moyenne	Bonne connaissance			
Age	Moins de 20 ans	1	6	3	10	20,96	0,07
	De 20 à 30 ans	4	21	8	33		
	De 30 à 40 ans	2	21	6	29		
	De 40 à 50 ans	0	13	8	21		
	Plus de 50 ans	4	1	2	7		
Total		11	62	27	100		

X^2 : valeur de Khi deux

P : Précision

$P > 0,05$. On peut dire que le niveau de connaissance n'a pas de relation avec l'âge des patients.

3.7.2. Sexe et niveau connaissance

Tableau XIV : Relation entre le sexe et le niveau de connaissance

		Niveau de connaissance			Total	X ²	P
		Mauvaise connaissance	Moyenne connaissance	Bonne connaissance			
sexe	Femme	5	29	3	37	10,64	0,005
	Homme	6	33	24	63		
	Total	11	62	27	100		

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P<0,05. On peut dire qu'il y a une relation significative entre le sexe et le niveau de connaissance des patients. En effet, les hommes ont un niveau de connaissance mieux que celui des femmes.

3.7.3. Niveau d'instruction et niveau connaissance

Tableau XV : Relation entre le niveau de connaissance et le niveau d'instruction

		Niveau de connaissance			Total	X ²	P
		Mauvaise connaissance	Connaissance moyenne	Bonne connaissance			
Niveau d'instruction	Primaire	2	6	0	8	14,98	0,02
	Moyen	6	19	5	30		
	Secondaire	2	24	9	35		
	Universitaire	1	13	13	27		
Total		11	62	27	100		

X² : valeur de Khi deux

P : Précision

P<0,05. On peut dire qu'il y a une relation significative entre le niveau d'instruction et le niveau de connaissance des patients.

4. DISCUSSION

L'âge moyen de nos patients est de 34 ans avec plus de 70% de patients au-dessous de 40 ans, notre population est plutôt d'âge jeune.

La majorité des greffés sont de sexe masculin avec un sexe ratio de 1,76, et les deux tiers ont un niveau d'instruction acceptable (secondaire et plus).

L'évaluation des patients sur leurs savoirs et leurs connaissances a révélé leur manque d'information concernant leurs traitements immunosuppresseurs. L'analyse plus précise des différents items a permis de cerner leurs lacunes et de définir les plans d'action de notre programme d'ETP en fonction de leurs potentialités d'apprentissage.

Avec un taux de 25% de bonnes connaissances, la connaissance des patients sur le traitement immunosuppresseur est jugée insuffisante.

Alors que certains éléments tels que le nom, la posologie et le risque de ne pas prendre le médicament immunosuppresseur sont plutôt bien connus par nos patients recevant plus de 80% de bonnes réponses, d'autres notions concernant le mécanisme d'action du médicament et les produits à risques sont beaucoup moins maîtrisées par le malade.

Pour les signes d'alerte, la majorité des patients citent la fièvre seulement, des réponses incomplètes sont rencontrés aussi avec les risque liée aux traitements, l'hygiène de vie et le régime alimentaire.

À travers le pourcentage élevé de bonne réponse aux items : Prévenez-vous les professionnels de santé que vous êtes greffés ? Et Jugez-vous utiles de demander avis à votre médecin lors d'une automédication, phytothérapie, vaccination ou souhait de grossesse ? On constate que nos patients accordent certes une grande confiance à l'équipe soignante.

L'item évaluant la conduite à tenir en cas d'oubli de prendre le traitement à l'heure habituelle reçoit le plus faible pourcentage de bonne réponse au questionnaire.

Cette connaissance est indispensable car le traitement immunosuppresseur a un index thérapeutique étroit et une concentration infra- thérapeutique due à la suppression d'une dose peut être dangereuse comme peut l'être une concentration supra thérapeutique due à l'administration de deux doses rapprochées.

Dans notre étude, L'analyse statistique des réponses obtenues aux items de « connaissance » a révélé en outre, que la maîtrise des notions sur le traitement immunosuppresseur est liée significativement avec le niveau d'instructions des patients ($p=0,02<0,05$). En effet, plus le patient est instruit, mieux il assimile les informations et les recommandations sur sa maladie. On constate aussi que ces notions sont beaucoup mieux maîtrisées par les hommes que par les femmes, Cela peut être dû au niveau d'instruction qui est nettement meilleur chez les hommes dans notre population.

En ce qui concerne l'observance des patients, 44% de nos patients sont considérés comme bons observants contre 5% qui ont une mauvaise observance. Une étude a été réalisée en France sur l'observance aux immunosuppresseurs après une transplantation rénale, comme dans notre étude, le questionnaire de Girerd était l'outil de l'évaluation. Ils ont rapporté un taux de bonne observance compris entre 50% et 80%**(35)**. Dans une autre étude réalisée au Royaume-Uni par Griva et Al entre 1999 et 2002 sur 218 patients greffés rénaux, 48,6% des patients avaient une adhésion parfaite**(36)**. Ces résultats sont comparables au notre.

Nous avons noté un minime problème d'observance chez plus de la moitié des patients. L'irrégularité d'heure de prise apparaît comme principale facteurs de mauvaise observance au sein de notre population. En effet, Dans une étude réalisée en 2013 en France par Mahaut CAROLUS sur les causes de non-observance des immunosuppresseurs, la cause majeure était le non-respect des horaires, suivi de la quantité de médicament à domicile incomplète **(10)**.

À la lumière de ces résultats, l'un des objectifs principaux du programme d'ETP est d'apprendre aux patients à gérer une situation d'oubli de prise et de leur proposer des outils les aidant à mieux adhérer au traitement.

Dans notre étude aucune relation entre le niveau de connaissance des patients et leurs observances au traitement n'a été trouvée. En effet, certains patients peuvent avoir les connaissances nécessaires sur leur maladie et ne pas être observants.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre le niveau d'instruction des patients, leurs âges, leur sexes, et l'observance, Contrairement à ceux qui ont été rapportés dans l'étude de Chisholm-Burns **(37)** qui a démontré que l'adhérence médicamenteuse des greffés rénaux au traitement immunosuppresseur est améliorée par l'âge du patient, le sexe (femme) et le niveau d'instruction.

Autre que l'observance, d'autres comportements de santé des patients sont nécessaire à souligner :

35% de nos patients ont recours à l'automédication, 34% ont recours à la phytothérapie et 55% prennent des médicaments en association avec les immunosuppresseurs. Cela justifie dans le contexte de notre programme d'ETP, la nécessité de sensibiliser les patients sur les risques liés à l'automédication et à la phytothérapie, et de sensibiliser les professionnels de santé sur les interactions médicamenteuses possibles avec les immunosuppresseurs.

Moins de 5% des greffés sont fumeurs ou alcooliques actuels, un pourcentage certes minime, mais nécessitant quand même une sensibilisation sur le danger du tabac et de l'alcool sur le greffon.

Les deux tiers des patient ne pratiquent aucune activité sportif, Le programme d'éducation doit aborder l'importance de l'activité sportif dans la diminution des risques cardiovasculaires chez le greffés rénale, ainsi que le danger de certaines activités sportives agressives sur le greffon.

Vue le pourcentage non négligeable de patients ne maitrisant pas l'outil informatique (n=30%), nous avons élaboré des documents écrits pour l'accomplissement de notre programme d'éducation thérapeutique.

5. RECOMMANDATIONS

Vu les résultats du diagnostic éducatif, et on se référant au programme d'éducation thérapeutique destiné au greffés rénaux de l'hôpital de Nantes (11), on a défini les compétences que doivent acquérir nos patients telle que :

- Comprendre le principe du traitement immunosuppresseur.
- Connaître les modalités de prise du traitement et ses effets indésirables.
- Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une situation critique (oublie du traitement, vomissements...).
- Repérer tous les signes d'alerte.
- Savoir vivre avec ses traitements.

Afin d'atteindre les objectifs fixés, nous avons défini les modalités de l'ETP ainsi que les outils pédagogiques à utiliser :

Une séance d'ETP collective où on a utilisé 4 outils d'éducation et d'information.

- Un livret d'information destiné au greffés rénaux.
- Des listes des interactions médicamenteuses avec les médicaments immunosuppresseurs.
- Des images explicatives.
- Des cartes interactives.

a) **Le livret d'information** (annexe-3-)

Il est organisé comme suite :

- Les informations générales du patients (Nom et prénom, date de naissance, date et lieu de la greffe, adresse, numéro de téléphone et médicaments prescrits) et des informations importantes (N° téléphone du service, N° téléphone du médecin traitant et N° téléphone du pharmacien)
- Rubrique 1 : « Comprendre la transplantation rénale »
Explique brièvement l'intervention chirurgicale et l'emplacement du greffon.
- Rubrique 2 : « Comprendre mes traitements »
Explicite et vulgarise le mécanisme d'action et le rôle du traitement immunosuppresseur dans la protection du rein greffé.
- Rubrique 3 : « Connaître mes traitements »

Comporte une description des médicaments immunosuppresseurs utilisés dans notre service (Prednisone, MMF, Ciclosporine et Tacrolimus) : Le nom commercial existant dans la pharmacie du service, la forme galénique, les doses, le mode de prise et les effets indésirables.

- Rubrique 4 : « Gérer mes traitements »
Concerne les modalités de prise (moment/ heure/ conduite à tenir en cas d'oublie) et insiste sur la nécessité d'une bonne observance du traitement.
- Rubrique 5 : «Vivre avec mes traitements »
Regroupe les paramètres à mesurer quotidiennement, les signes d'alerte du rejet, l'hygiène alimentaire, les aliments contre indiqués, l'hygiène corporelle (soins de la peau et soin dentaire), l'hygiène de vie (activité professionnelle, Sport, contraception et grossesse) et quelques conseils de prudence concernant les infections et les voyages.
- Une section réservée aux patients pour rédiger les notes qu'ils trouvent importantes au cours de la séance de l'ETP ou encore pour rédiger les notes rajoutées par le médecin traitant.

Le carnet est rédigé en français et en arabe afin d'être abordable pour tous les patients.

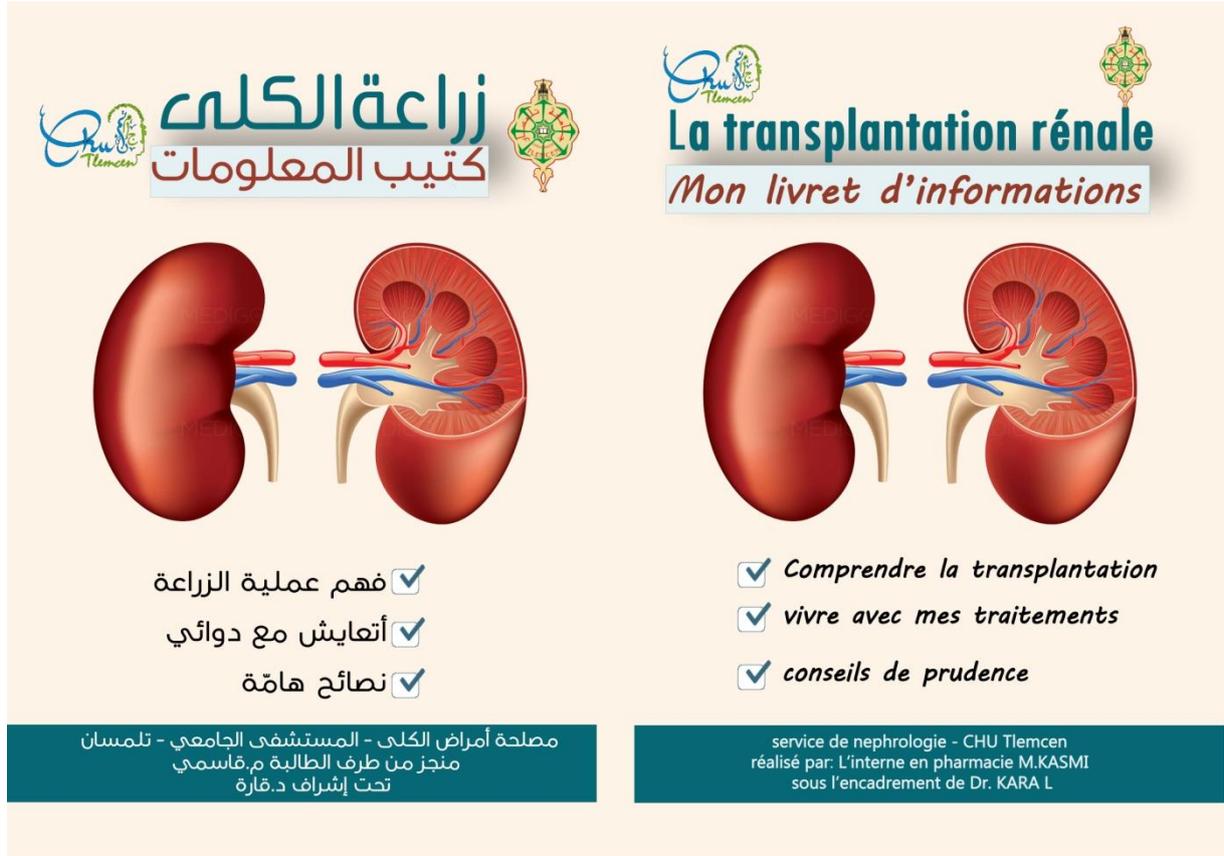


Figure 48 : Le livret d'information.

b) Les images explicatives :

Cet outil est un classeur image, qui facilite l'explication de quelques notions pendant la séance de l'éducation. Il aborde :

- L'emplacement du greffon.
- Les différents médicaments immunosuppresseurs.
- Les aliments contre indiqués : (Pamplemousse et Millepertuis)

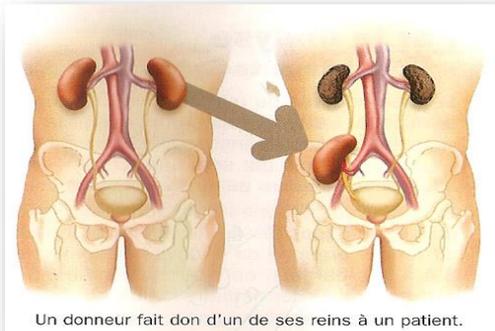


Figure 49 : Images explicatives utilisées dans la séance de l'ETP.

c) Les cartes interactives :

Ce sont des cartes que nous avons utilisé pendant la séance d'ETP, contenant les questions fréquentes posées par les patients au cours du diagnostic éducatif, et auxquelles on a essayé de répondre au cours de la séance.

Les questions fréquemment posées sont :

- ✓ Quelle est la durée de vie du greffon ?
- ✓ Quels sont les aliments interdits après la transplantation rénale ?
- ✓ Un greffé devient – il stérile ?
- ✓ Jusqu' à quand dois – je prendre le traitement immunosuppresseur ?
- ✓ Est-ce que je peux jeûner ?
- ✓ Est-ce que je peux voyager en dehors du pays ?
- ✓ M'est-il autorisé de me vacciner ?
- ✓ Est- ce que je peux pratiquer du sport ?

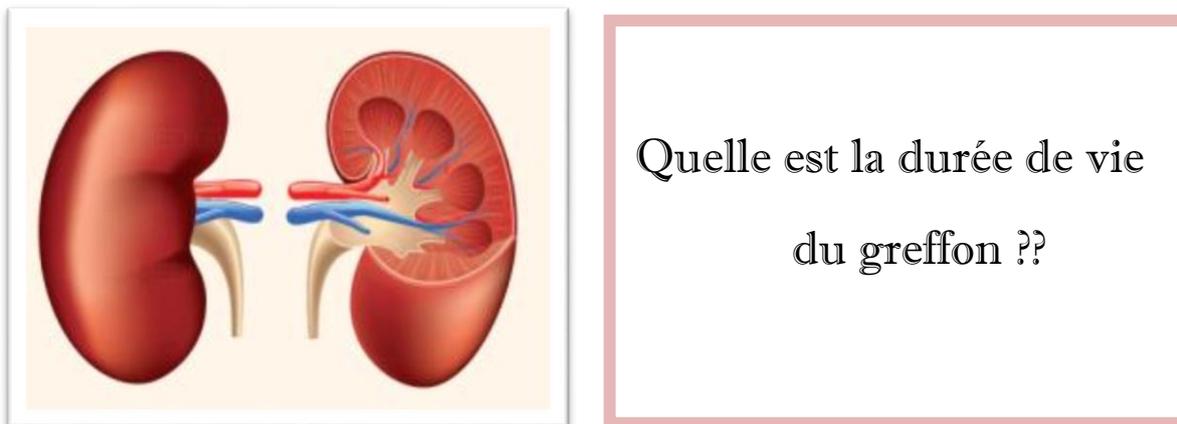


Figure 50 : Exemple d'une carte interactive.

d) Les listes des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, destinée aux professionnels de santé(38).

Afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses, on a établi des listes des interactions médicamenteuses avec les médicaments suivants : Tacrolimus, Ciclosporine et MMF. Ces fiches sont distribuées aux patients pour qu'ils les présentent aux professionnelles de santé lors d'éventuelle visite.

Ces listes sont disponibles sur le site du CHU de Nantes, à la disposition des greffés d'organes (annexe-4-).

❖ Avis des patients

Les patients ayant bénéficié de ce programme d'éducation ainsi que l'équipe médicale ont exprimé leur satisfaction vis-à-vis de notre programme. Cependant, une évaluation postérieure de l'impact du programme sur les connaissances et l'observance des patients sera nécessaire.

LIMITES DE L'ETUDE

Nous n'avons pas pu réaliser plusieurs séances éducatives, et n'avons pas pu évaluer l'impact de notre programme d'éducation sur les connaissances des patients et leur observance envers leur traitement immunosuppresseur, étant donné le temps court qui nous a été accordé pour cette étude.

Par ailleurs, nous avons rencontré des difficultés à réunir plusieurs patients provenant des différentes wilayas du pays, ce qui nous a contraints à réaliser une séance restreinte à quelques malades.

CONCLUSION

Notre étude a démontré que les connaissances de nos patients greffés rénaux sur leurs traitements immunosuppresseurs sont insuffisantes. Ces lacunes peuvent favoriser la non observance, augmentant ainsi le risque de complications post greffe.

Presque la moitié des patients ont un problème d'observance, certes minime, mais pouvant quand même aboutir à des complications d'où l'intérêt d'un programme d'ETP, qui représente une nécessité après la greffe rénale afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du traitement.

Ce programme d'éducation thérapeutique mis en place au service de néphrologie du CHU Tlemcen représente une évolution considérable dans la prise en charge des patients greffés. Cependant, le chemin reste encore long et un programme bien structuré, mené par une équipe pluridisciplinaire doit être instauré dans le service.

Ce travail permet de confirmer la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du transplanté rénal. C'est en complémentarité de l'ensemble des acteurs de santé que le pharmacien a pu exercer son rôle d'éducateur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) HAS. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours du soin (Février 2012)
- (2) ANAES. (2003). Diagnostique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Diabetes & amp ; Metabolism, vol29 (n°3), p315-324
- (3) Hanafi H. (2017). IRC 2 millions algériens concernés. Liberté
- (4) Lahmer, A., Nemmich , L. , Seriari, A.(2014). La prévalence d'hypertension artérielle en transplantation rénale. Thèse de doctorat : médecine. Tlemcen : Université Aboubakr Belkaid, 19p
- (5) Benziane, A. (2012). La transplantation rénale. Urgences médicales Spécial- Uro- Néphro- Dialyse et transplantation. P77-88
- (6) Hubert, J., Descotes, L. (2003). Bilan pré-greffe. Progrès en urologie, (13), 1079-1092
- (7) Thervet, E., Zuber, J., Sberro, R. et al. (2011). Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie & Thérapeutique, 7, 566–581
- (8) Hertig, A., Rondeau, E. (2006). Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans. Réanimation, 15, 253–258
- (9) Legendre, C., Zuber, J., Anglicheau,D. (2007). Immunosuppression en transplantation rénale. Annales d'urologie, 41, 276–284
- (10) Carolus, M. (2013). Rôle des ateliers thérapeutiques conduits par le pharmacien hospitalier dans le cadre de l'éducation thérapeutique du transplanté rénal. Mémoire de doctorat : Pharmacie. Nancy : Université de lorraine, 76p.
- (11) Pacaud, E. (2010). Education thérapeutique du patient en transplantation rénale : mis en place au CHU de Nante. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nante : Université de Nante, 73p.
- (12) HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation : Service des recommandations professionnelles (Novembre 2007)
- (13) Hyunmi, K., Yune-Jung, Y., Ji-Hong, S. (2006). Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. La société américaine de la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale.

- (14) Lagrange, F. (2010). Prescription en néphrologie : suivi de greffe rénale. *Le Pharmacien hospitalier*, 45, 200-210
- (15) Duchini, A., Goss, J., Karpen, S. et al. (2003). Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clinical Microbiologic Revue*, Vol 16. (N°3), p 357-364
- (16) Roussely, M. (2013). Participation d'un pharmacien a la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique régional destine aux patients transplantés rénaux en aquitaine. Thèse de doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 184p.
- (17) Hariharan, S. (2006). Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney*, 47(4 Suppl 2), 22-36
- (18) Kasiske, B., Snyder, J., Gilbertson, S. et al. (2004). Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 4(6), 905-913
- (19) OMS. (1996). Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease.
- (20) Loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé : Titre II, chapitre X.
- (21) HAS. Éducation thérapeutique du patient Comment la proposer et la réaliser : Guide méthodologique (Juin 2007)
- (22) HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation : Guide méthodologique (Juin 2007)
- (23) Journal officiel de la république algérienne n° 70. Titre2 : Nomenclature des corps, Chapitre2 : Disposition applicables au corps des pharmaciens généralistes de santé publique, section1 : Définition des taches, article 31.
- (24) Sabaté E. (2003). Adherence to long-term therapies : Evidence for action. Genève : Organisation mondiale de la santé.
- (25) Le Bot, M. (1999). Dossier Observance. *Rev Prat (Med Gen)*, (13), 1335-1348
- (26) Scheen, A.J., Giet, D. (2010). Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 65, (5-6), 239-245

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (27) Castanier, L. (2013). Evaluation de l'observance médicamenteuse dans les maladies chroniques. De la théorie à la pratique : Application à l'asthme, l'hypertension artérielle et la greffe rénale. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 139p
- (28) Vlamincq, H., Maes, B., Evers, G. et al. (2004). Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant*, Vol 4(N°9), p1509-1513
- (29) Butler, J-A., Roderick, P., Mullee, M., et al. (2004). Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation. A systematic review. *Transplantation*, Vol 77 (N°5) p769-776
- (30) Jacquemet, S., Certain, A. (2000). Education thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. *Bulletin de l'ordre*, (N°367), p269-275
- (31) Dreux, C., Blanchet, F. (2009). L'éducation thérapeutique des patients : Une ardente obligation pour les pharmaciens. *Bulletin de l'Ordre*, (N°405), p487-491
- (32) Baudrant, M., Roupret, J., Trout, H. et al. (2008). Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *Journal de Pharmacie Clinique*, Vol 27 (N°4), p201-204.
- (33) Néphrolor et éduSanté. (2011). Guide Edugreff.
- (34) Girerd, X., Hanon, O., Anagnostopoulos, K. et al. (2001). Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*, 30(21), 1044-1048
- (35) Dharancy, S., Giral, M., Tetaz, R. et al. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant*, 0, 293–299
- (36) Griva, K., Daveport A., Harrison, M. et al. (2005). Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation. *Ann Behav Med*. 44 (1), 85-93
- (37) Chisholm-Burns, M., Pinsky B., Parker, J. et al. Factor related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 26, 706-713.
- (38) Centre hospitalier universitaire de Nantes 2013 [en ligne]. (Page consulté le 28/04/2018) www.Nante.com

Annexe 1

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 70

12 Dhou El Hidja 1430 29 novembre 2009.

Article 96 : L'éducation sanitaire est une obligation dévolue à l'état, conformément aux dispositions de présente loi.

Article 97 : L'éducation sanitaire a pour but de contribuer au bien être de la population par l'acquisition des connaissances nécessaires, notamment en matière

D'hygiène individuelle et collective;

De protection de l'environnement;

De nutrition saine et équilibrée;

De prévention des maladies et des accidents;

De consommation des médicaments;

De lutte contre les pratiques nocives;

De promotion de l'éducation physique et sportive;

Article 98 : L'éducation sanitaire dans le monde du travail vise à créer les conditions d'hygiène et de sécurité nécessaires à la prévention des risques et maladies professionnelles.

Article 99 : Les principaux domaines d'intervention de l'éducation pour la santé sont :

L'éducation des enfants et des jeunes en matière d'hygiène, de prévention et de premier secours;

L'intégration de l'éducation sanitaire dans le programme général d'enseignement ;

La promotion des campagnes d'éducation sanitaire concernant les groupes à risques.

Article 100 : Les activités d'éducation sanitaire s'exercent sur la base d'un plan unifié d'éducation sanitaire, établi et mis en œuvre, par le ministre chargé de la santé, en collaboration avec les instances concernées.

Article 101 : La promotion de la santé est mise en œuvre, de façon globale et intégrée, par un programme national d'éducation sanitaire des masses s'appuyant sur l'utilisation de tous les moyens d'information.

Article 102 : Les conditions et les modalités d'application du programme d'éducation sanitaire sont fixées par voie réglementaire.

Programme d'éducation thérapeutique du patient transplanté rénal-Questionnaire- ANNEXE 2-

PARTIE 1 : Informations générales

Nom : Prénom :

Age : Adresse :

Tel :

Catégorie socioprofessionnelle :

- Retrait Fonctionnaire d'état Femme au foyer Etudiant
 Ouvrier Commerçant Chômage Autre :

Niveau d'instruction :

- Sans Primaire Moyen Secondaire Universitaire

Statut matrimonial :

- Célibataire Marié(e) Déforcé(e) veuf (Ve)

Partie 2 : Mode de vie

1. Tabac :

- Consommation actuel : ...cigarettes/jour, depuis.....
 Consommation antérieure : Arrêt depuis.....
 Non-fumeur, non exposé

2. Consommation d'alcool :

- Oui
 Non, arrêt depuis
 Jamais

3. Activité sportive : oui non

4. Avez-vous accès à un ordinateur ou un Smartphone quotidiennement ? Oui non

Partie 3 : Historique médical

1. Pathologie associées : Diabète HTA C Dyslipidémie Autre:.....

2. Date de l'apparition de l'insuffisance rénale:

3. Stratégie d'épuration avant la greffe :

- Hémodialyse
 Dialyse péritonéale
 Rien

4. Date de la greffe : Provenance :

5. Greffé a : Tlemcen Autre :

6. Traitements immunosuppresseurs :

- Cyclosporine Tacrolimus MMF
 Prednisolone autre

7. Effets indésirables :

- Oui Non lequel :

8. Médicaments co-prescrits :

- Antihypertenseurs
 Antidiabétique
 Hypocholestérolémiant
 Autre :

9. Recours à l'automédication : Oui Non

- Paracétamol AINS Aspirine Autre

10. Recours à la phytothérapie : Oui Non

Quelle plante ?

Partie 4 : Observance

Résultat du dosage de médicament :

- Toujours dans les normes Rarement dans les normes
 Généralement dans les normes

Respect des dates de visite :

- Oui Non Partiellement

Teste de l'évaluation de l'observance de Girerd

Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certain jour votre mémoire vous fait défaut ?	
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certain jour vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	
Total des Oui	

Partie 5 : Evaluation des connaissances

1. Quel est le rôle de votre traitement (le nom des immunosuppresseurs prescrits)	
2. Y a-t-il un risque à ne pas prendre régulièrement votre traitement ?	
3. Quelle est votre posologie actuelle ?	
4. Que faites-vous si il vous arrivait un jour d'oublier de prendre votre traitement ?	
5. Ce traitement comporte-t-il des risques ? Lesquels ?	
6. Pour diminuer ces risques, qu'est-ce qu'il faut faire ?	
7. Y a-t-il un régime alimentaire à suivre après la greffe ?	
8. Connaissez-vous les signes d'alerte de rejet ?	
9. Citez les produits dont l'association avec votre traitement est contre indiqué	
10. Existe-t-il des sports ou activités à éviter lorsqu'on est greffé du rein ?	
11. Prévenez-vous les professionnels de santé que vous êtes greffés ?	
12. Jugez-vous utiles de demander avis à votre médecin lors d'une automédication, phytothérapie, vaccination et grossesse ou souhait de grossesse ?	

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA CICLOSPORINE

MOLECULE	MECANISME DE L'INTERACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE	CONDUITE A
ANTI-INFECTIEUX			
ANTIBIOTIQUES			
Erythromycine (Egery®) Clarithromycine (Zeclar®) Télithromycine (Ketek®) Josamycine (Josacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité et augmentation de la créatininémie.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Azithromycine Midecamycine Roxithromycine	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
Clindamycine (Dalacine®)	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Précaution d'emploi	Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine ou de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.
Pristinamycine (Pyostacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Acide fusidique (Fucidine®)	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.
Anti-tuberculeux : Rifampicine (Rimactan®) Rifabutine (Ansatiptine®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Aminosides : Tobramycine (Nebcine®) Gentamicine (Gentaline®) Nétilmicine (Nétromicine®) Amikacine (Amiklin®) Streptomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Vancomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Triméthoprime (seul ou associé)	Augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine	Prendre en compte	
ANTIFONGIQUES			
Posaconazole (Noxafil®) Itraconazole (Sporanox®) Ketoconazole (Nizoral®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Fluconazole (Triflucan®) Voriconazole (Vfend®)	Inhibition enzymatique : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Terbinafine (Lamisil®)	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.	Précaution d'emploi	Contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par terbinafine et après son arrêt.
Amphotéricine B (IV)	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule ou tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	Prendre en compte	
ANTIVIRAUX			
Antiviral inhibiteur de protéase boostée par ritonavir : amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir ; nelfinavir	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie.
Boceprevir (Victrelis®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de	Précaution d'emploi	

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA CICLOSPORINE

	l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.		
Efavirenz (Sustiva®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Névirapine (Viramune®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Telaprevir (Incivo®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

VACCINS

Vaccin vivant atténué : BCG, fièvre jaune, varicelle, oreillons, rougeole, rubéole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indication	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
Vaccin inactivé : grippe, DTP, coqueluche, Haemophilus, méningocoque, papillomavirus, hépatites, pneumocoque	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.

CARDIOVASCULAIRE

Aliskiren (Rasilez®)	Augmentation de près de 5 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.	Contre-indication	
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	--

ANTIARYTHMIQUES

Amiodarone (Cordarone®) Dronédarone (Multaq®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologique de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.
--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

INHIBITEURS CALCIQUES

Nifédipine (Adalate®)	Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies.	Association déconseillée	Utiliser une autre dihydropyridine.
Diltiazem	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Lercanidipine (Lercan®)	Augmentation modérée des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et augmentation plus notable des concentrations de lecanidipine.	Précaution d'emploi	Décaler les prises des deux médicaments . Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, et adaptation si nécessaire de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Nicardipine (Loxen®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.
Verapamil	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec majoration du risque de gingivopathies.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

ANTICOAGULANTS

Dabigatran (Pradaxa®)	Augmentation de la toxicité du dabigatran : augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication	
Ticlopidine (Ticlid®)	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de la ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie en cas d'arrêt de la ticlopidine.
Héparine : HNF et HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	

DIURETIQUES

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA CICLOSPORINE

Diurétiques épargneur de potassium : spironolactone, amiloride, canrénoate de potassium, éplérenone, triamtèrene	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie potentiellement létale	Association déconseillée	
Diurétique de l'anse : furosémide, piretanide, bumétanide	- Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. - Risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.	Prendre en compte	
Diurétique thiazidique et apparentés : indapamide, xipamide, altizide, chlortalidone, clopamide, hydrochlorthiazide, methyclothiazide, cicletanide	- Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. - Risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.	Prendre en compte	
HYPOCHOLESTEROLEMIANTS			
Rosuvastatine (Crestor®)	Augmentation de la toxicité de la rosuvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, ou de néphrotoxicité, par diminution du métabolisme de la rosuvastatine.	Contre indication	
Ezetimibe (Ezetrol®)	- Augmentation des concentrations d'ézetimibe : risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse. - Possible augmentation des concentrations de ciclosporine risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Atorvastatine (Tahor®) Simvastatine (Zocor®)	Risque majoré d'effets indésirables (concentration- dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.	Précaution d'emploi	Ne pas dépasser la posologie de 10mg/jour. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction
Fénofibrate (Lipanthyl®)	Risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et biologique de la fonction rénale, pendant et après l'association.
ANTI-HYPERTENSEURS			
ARA II	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
IEC	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
ANTICONVULSIVANT			
Stiripentol (Diacomit®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Contre indication	
carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
PROTECTION DE L'ESTOMAC			
Oméprazole (Mopral®) Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt
Cimétidine > 800mg/jr en systémique	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Prendre en compte	

IMMUNOSUPPRESSEUR

Méthotrexate	Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
Sirolimus (Rapamune®) Everolimus (Certican®)	Augmentation des concentrations sanguines de sirolimus ou d'everolimus. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association.	Précaution d'emploi	Administrer le sirolimus 4 heures après la ciclosporine. Contrôle de la fonction rénale, pendant l'association et après son arrêt.
Azathioprine (Imurel®)	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru d'infections et de lymphoprolifération.	Prendre en compte	
Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération	Pendre en compte	

EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

Potassium	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie essentiellement létale	Association déconseillée	Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable
Sevelamer (Renvela®)	Diminution des concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus, avec risque de baisse d'efficacité.	Précaution d'emploi	Prendre le sévélamer à distance de la ciclosporine ou tacrolimus (plus de deux heures, si possible).

DIABETE

Repaglinide (Novonorm®)	Augmentation de plus du double des concentrations du repaglinide par augmentation de son absorption.	Association déconseillée	
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	--

ANTI INFLAMMATOIRE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (1)	Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.	Précaution d'emploi	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (1)	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
Méthylprednisolone (IV)	Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie par diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.	Prendre en compte	
Prednisolone (Solupred®, Hydrocortancyl®)	Augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).	Prendre en compte	

AUTRES

Millepertuis	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe	Contre indication	
Colchicine (Colchimax®)	Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.	Association déconseillée	
Jus de pamplemousse	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Modafinil (Modiodal®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.		
Orlistat	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son	Association déconseillée	

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA CICLOSPORINE

	absorption intestinale, avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.		
Chloroquine (Nivaquine®)	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	Association déconseillée	Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures). Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine, notamment en début d'association, et lors d'augmentation éventuelle de la posologie de l'orlistat.
Danazol (Danatrol®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la chloroquine.
Lanreotide (Somatuline®)	Avec la ciclosporine administrée par voie orale : baisse des concentrations plasmatiques de ciclosporine (diminution de son absorption intestinale).	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Acide biliaire	Risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.	Précaution d'emploi	Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement par l'octréotide ou le lanréotide.
Dérivé de platine : carboplatine, cisplatine, oxaliplatine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.		Prendre en compte
Produit de contraste iodé	Risque de majoration de la néphrotoxicité.		Prendre en compte
Bosentan (Tracleer®)	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe		Prendre en compte

Source : [CHU de Nantes](#).

MOLECULE	MECANISME DE L'INTERACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE	CONDUITE A TENIR
ANTI-INFECTIEUX			
ANTIBIOTIQUES			
Macrolides : Erythromycine (Egery®) Clarithromycine (Zeclar®) Télithromycine (Ketek®) Josamycine (Josacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Clindamycine (Dalacine®)	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Précaution d'emploi	Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine ou de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.
Pristinamycine (Pyostacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Anti-tuberculeux : Rifampicine (Rimactan®) Rifabutine (Ansatine®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Aminosides : Tobramycine (Nebcine®) Gentamicine (Gentaline®) Nétilmicine (Nétromicine®) Amikacine (Amiklin®) Streptomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Vancomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
ANTIFONGIQUES			
Posaconazole (Noxafil®) Itraconazole (Sporanox®) Ketoconazole (Nizoral®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Fluconazole (Triflucan®) Voriconazole (Vfend®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Amphotéricine B (IV)	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule ou tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	Prendre en compte	
ANTIVIRAUX			
Antiviral inhibiteur de protéase boostés par ritonavir : amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir ; nelfinavir	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie.
Boceprevir (Victrelis®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	
Efavirenz (Sustiva®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	

Névirapine (Viramune®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Telaprevir (Incivo®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

VACCINS

Vaccin vivant atténué : BCG, fièvre jaune, varicelle, oreillons, rougeole, rubéole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indication	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
Vaccin inactivé : grippe, DTP, coqueluche, Haemophilus, méningocoque, papillomavirus, hépatites, pneumocoque	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.

CARDIOVASCULAIRE

Dabigatran (Pradaxa®)	Augmentation de la toxicité du dabigatran : augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	contre-indication	
Dronédarone (Multaq®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Diurétiques épargneur de potassium : spironolactone, amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie potentiellement létale	Association déconseillée	
Amiodarone (Cordarone®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Diltiazem	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Nicardipine (Loxen®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.
Verapamil	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec majoration du risque de gingivopathies.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
ARA II	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
Héparine : HNF et HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
IEC	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	

ANTICONVULSIVANT

Stiripentol (Diacomit®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Contre indication	
carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.

PROTECTION DE L'ESTOMAC

Oméprazole (Mopral®) Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
--------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANTI INFLAMMATOIRE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (1)	Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.	Précaution d'emploi	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	---------------------	------------------------------------------------------------------

EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

Potassium	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie essentiellement létale	Association déconseillée	Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.
Sevelamer (Renvela®)	Diminution des concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus, avec risque de baisse d'efficacité.	Précaution d'emploi	Prendre le sévélamer à distance de la ciclosporine ou tacrolimus (plus de deux heures, si possible).

IMMUNOSUPPRESSEUR

Azathioprine	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru d'infections et de lymphoprolifération.	Prendre en compte	
Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération	Prendre en compte	

AUTRES

Millepertuis	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe	Contre indication	
Jus de pamplemousse	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Dérivé de platine : carboplatine, cisplatine, oxaliplatine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Produit de contraste iodé	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Danazol (Danatrol®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt

Résumé

L'éducation thérapeutique, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé dès 1998, doit faire partie de la prise en charge du patient insuffisant rénal transplanté du fait de la gestion complexe des traitements immunosuppresseurs, du nombre important de médicaments à prendre et des règles hygiéno-diététiques à respecter.

Notre objectif était d'évaluer les connaissances et l'observance des patients aux traitements immunosuppresseurs pour définir les points d'action et les facteurs de risque d'une mauvaise observance afin de proposer un programme d'éducation thérapeutique adapté. Il s'agit d'une étude transversale réalisée sur un échantillon de 100 patients greffés rénaux suivis à Tlemcen. L'observance a été évaluée par le questionnaire de Girerd et les connaissances ont été évaluées par un hétéro-questionnaire composé de 12 items.

L'évaluation des patients sur leurs savoirs et leurs connaissances a révélé leur manque d'information concernant leurs traitements (25% de bonnes réponses). La maîtrise des notions sur le traitement immunosuppresseur est corrélée significativement avec le niveau d'instruction des patients ($p=0,02<0,05$) et le sexe masculin. 44% de nos patients sont considérés comme bons observants contre 5% qui ont une mauvaise observance, L'irrégularité d'heure de prise apparaît comme principal facteur de mauvaise observance au sein de notre population. Aucune relation entre le niveau de connaissance des patients et leur observance au traitement n'a été trouvée.

En se basant sur les résultats de notre étude, on a défini les lacunes dans les connaissances de nos patients, les modalités de l'ETP ainsi que les outils pédagogiques à utiliser. Notre programme d'éducation thérapeutique a eu la satisfaction des patients et de l'équipe médicale.

Mots clés : greffe rénale, traitement immunosuppresseur, score connaissance, observance, ETP

ملخص

برنامج التعليم الصحي ضروري لمرضى العجز الكلوي المستفيدين من الزرع بسبب تناولهم لأدوية خفض المناعة التي تتطلب إدارة معقدة، والتعليمات الوقائية الصارمة الواجب اتباعها.

هدفنا تقييم معارف المرضى وامتثالهم للعلاج، لمعرفة نقاط التدخل الأساسية وأسباب عدم الامتثال للعلاج من أجل اقتراح برنامج تعلم علاجي مناسب. دراستنا مقطعية، أجريت على 100 مريض مستفيد من الزرع متابع في تلمسان، خلال الفترة ما بين 1 أكتوبر 2017 و 29 أبريل 2018.

تقييم معارف المرضى أظهر نقص معلوماتهم حول علاجهم الخافض للمناعة، كما أظهرت المعالجة الإحصائية علاقة وثيقة بين نسبة معارف المرضى و مستواهم التعليمي و جنسهم. 44% من المرضى ممتثلون للعلاج و 5% صنفوا كغير ممتثلين تماما. لم تظهر الدراسة أي علاقة بين معارف المرضى و امتثالهم للعلاج.

اعتمادا على نتائج الدراسة تمكنا من حصر و تعريف المعارف و الكفاءات اللازم التطرق إليها في برنامج التعليم الصحي، كيفية تطبيق البرنامج و كذا الوسائل البيداغوجية المستعملة.

حاز البرنامج على رضا المرضى و الطاقم الطبي.

كلمات مفتاحية : برنامج التعليم العلاجي، أدوية إضعاف المناعة، دفتر المعلومات، درجة معارف المرضى.

Abstract

The medical monitoring of the patient renal transplanted must be adequate because of the complex management of immunosuppressives treatments and the sets hygiéno-dietary to be followed.

Our aim was to assess the knowledge and the adherence of the patients to immunosuppressive treatment, in order to to define the action points and the risk factors of a bad adherence, to establish an adapted therapeutic educational program.

It is a cross-sectional study based on 100 renal transplants, in Tlemcen, from October 1st, 2017 to April 29th, 2018.

The assessment of the patients on their knowledge brought to light their lack of information concerning their treatments. The statistic analysis of the given responses to items showed that the control of notions on this treatment is linked to the educational level of the patients and their gender (♂ > ♀).

44% of our patients are considered as good observants, versus 5% who are bad observants. We have not found a significant link between the level of knowledge of the patients and their adherence to the treatments.

Basing ourselves on the results of our study, we have define the ability that our patients must acquire, the TEP arrangements, as well as the educational tools to be used. Our therapeutic educational program has been approved by our patients and the medical staff.

Keywords : TEP, immunosuppressive treatment, information handbook, knowledge score.