

2021-2022

**Thèse pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

Faisant fonction de
Mémoire pour le
DES de Pharmacie Hospitalière

**CONSULTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES CHEZ LES
PATIENTS TRANSPLANTÉS HEPATIQUES : MISE EN
PLACE DE L'ACTIVITÉ AU CHRU DE TOURS**

--

**MULTIDISCIPLINARY CONSULTATIONS FOR THE
LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS FOLLOW UP:
SETTING UP THE ACTIVITY AT CHRU DE TOURS**

Le Teurnier Loïc

Né le 04 mai 1992 à Clamart (92)

Sous la direction de Mme le Docteur Elise Berthy
Et la co-direction de Mme le Docteur Laurence Spiesser-Robelet

Membres du jury

Mr le Professeur Olivier Duval	Président
Mme le Docteur Elise Berthy	Directeur
Mme le Docteur Laurence Spiesser-Robelet	Co-Directeur
Mr le Docteur Xavier Pourrat	Membre
Mme Le Professeur Sonia Prot-Labarthe	Membre

Soutenue publiquement le :
Mardi 11 Octobre 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

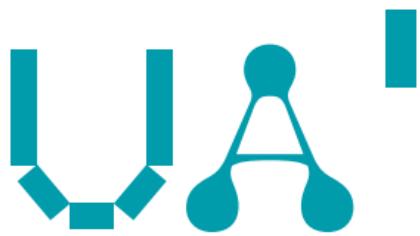
AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Le Teurnier Loïc
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **11 / 10 / 2022**



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier DUVAL

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assuré de mes remerciements et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Elise BERTHY

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer et de juger ce travail de thèse, un nouveau sport qui semble t'entrainer maintenant. Je n'oublierai jamais les exercices de cardio dans les escaliers et j'espère que tu trouveras vite un nouvel acolyte pour t'y accompagner. Quand tu liras ceci ce sera la dernière lecture, courage c'est presque la fin. Sois assurée de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Laurence SPIESSER-ROBELET

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger et de juger ce travail de thèse. Vous avez su apporter l'éclairage extérieur dont j'avais besoin et me bousculer pour faire progresser ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Sonia PROT-LABARTHE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de siéger parmi les membres du jury. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Xavier POURRAT

Au-delà d'avoir accepté de juger ce travail, je te remercie pour tout l'accompagnement et l'enseignement que tu m'as prodigué ces dernières années. Tu m'as poussé et fait réfléchir dans l'exercice de ce beau métier d'une façon exceptionnelle. Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Mme le Docteur H. BARRAUD

Bien que tu ne puisses pas être présente ce jour, je te remercie infiniment pour l'implication et le temps passé au développement de ce projet, que tu as porté depuis son commencement. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Agnès et tous les participant qui ont porté ce projet

Je vous remercie du fond du cœur pour m'avoir accueilli dans l'élaboration de ce beau projet. J'ai eu une chance incroyable de vous rencontrer et vous accompagner dans ces péripéties. Encore merci.

A Mme le Docteur Anne-Gaëlle TOULON-VEBER

(J'espère que tu es bien Docteur maintenant, sinon je vais avoir des soucis) Tu me soutiens, me supportes et m'accompagnes au quotidien depuis des années. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi. Je t'aime.

A Elise (ma puce, Lily) et Sarah (ma puce aussi, Boun'boune)

Vous êtes mes petits rayons de soleils après la journée de boulot. Bien qu'essayant de me rendre fou, vous illuminiez ma vie depuis presque 5 et 2 ans.

A mes parents, Véronique et Yann

Merci de m'avoir permis de grandir jusqu'ici, de me soutenir et embellir ma vie au quotidien. Vous m'avez inculqué tant de valeurs dans la joie, les coups de gueule (réciproques) et la bonne humeur. Vous êtes des parents en or.

A mon frère, Benjamin

Tu es un frère en or et un tonton super-inspirant (surtout pour les grimaces). Courage, toi aussi c'est presque passé, ne changes rien.

A ma cousine, Salomé

Tu es une vraie bouffée d'oxygène, une cousine extraordinaire, une marraine hors norme et maintenant une aventurière accomplie. Merci d'être présente en permanence, que tu sois ici où à l'autre bout du monde. On se retrouve dès que tu rentres.

A toute la famille, Pépé et Nini, Guy et Paulette (où que tu sois), Nathalie et Gilles, Annick, Duncan, Valentin

On a beau se prendre le chou pour les bêtises les plus insignifiantes, au bout du chemin on est toujours là les uns pour les autres. Je ne pourrai simplement pas rêver d'une meilleure famille.

Aux chefs, Elise (encore), Claire, Troutrou, Bret et sans oublier la p'tite maison et la Cavale Blanche

Vous m'avez enseigné ce métier extraordinaire et tellement riche qu'est la pharmacie hospitalière. Accompagné dans toutes mes entreprises. Vous m'avez apporté tellement de valeurs et de diversité, chacun a su me faire grandir à sa façon. Vous aurez toujours toute ma reconnaissance.

A Claire (encore)

Merci pour ces trois dernières années et pour celles à venir. Je te prends au mot : bientôt défilé de barbec' (ou de raclettes, vue la saison).

A tous ceux qui m'ont accompagné

On a ramé, on a rigolé, on s'est désespéré et on a évolué ces dernières années. J'espère qu'on continuera encore longtemps ensemble sur cette voie.

A Daniela, Evan et Charlène

Raclette cet hiver et les prochains aussi ?

A Emmanuel

Courage tu vas y arriver à finir ton internat. Merci pour ces années passées avec toi et ce dernier semestre tellement haut en couleur.

A Anne-Elisabeth, Léa et Mathieu

Merci pour ce dernier semestre extraordinaire, fort de ses rebondissements et surtout beaucoup de rires.

A Guillaume, Laurène, Romain, et tant d'autres que je ne vois pas aussi souvent que je le voudrai, des amis qui portent loin comme on en voudrait plus.

Table des matières

Introduction	1
I. L'évolution du rôle du Pharmacien Hospitalier depuis les années 2000	2
1. La Pharmacie à Usage Intérieur dans le Code de la Santé Publique	2
A. Vers la création des Groupements Hospitaliers de Territoire	3
a. Les missions de sous-traitance	3
b. Les groupements Hospitaliers de Territoire.....	3
B. De nouvelles missions pour les PUI.....	3
a. La Rétrocession.....	4
b. Les autorisations d'accès précoce et compassionnel.....	4
c. La Vaccination.....	4
d. La pharmacie clinique	5
e. La prescription	5
C. Les étapes clefs du développement des PUI	6
2. Vers la consultation pharmaceutique.....	7
A. La place de soignant du pharmacien auprès du patient	7
B. Les consultations pluridisciplinaires.....	7
a. Les conditions d'application et de tarification	8
b. Le dénombrement des actes médicaux.....	8
c. Le dénombrement des interventions des professionnels médicaux	8
d. Les interventions des professionnels paramédicaux ou socio-éducatifs	9
e. Les interventions collectives	10
3. Au bénéfice des patients les plus à risque	10

II. La transplantation hépatique.....	11
1. Indications	11
A. Les Cirrhoses	12
B. Les pathologies tumorales.....	14
C. Les pathologies hépatiques aiguës.....	14
D. Les pathologies Biliaires.....	15
E. Les autres indications	15
F. La retransplantations.....	16
2. La liste de greffe	16
A. Les critères de priorisation et d'attribution.....	17
B. Les exceptions aux règles de priorisation.....	18
C. L'évolution de la greffe hépatique	19
3. Complications et prises en charges	20
A. Le rejet du greffon.....	22
a. Le rejet aigu	22
b. Le rejet chronique.....	22
B. La récidive de la pathologie initiale.....	23
a. Les cirrhoses	23
b. Les pathologies tumorales	23
c. Les pathologies biliaires	23
C. Le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire.....	24
D. Les complications Infectieuses.....	25
a. Les infections intra-abdominales.....	27
b. Les infections du site opératoire	28

c.	Les infections hématogènes.....	28
d.	La tuberculose	29
e.	Le cytomégalovirus	31
f.	Le virus de l'Hépatite B	32
g.	Le virus de l'Hépatite C	33
h.	La pneumocystose	34
i.	Les infections fongiques.....	34
E.	Les complications Oncologique.....	35
a.	Les cancers cutanés	36
b.	Les lymphoproliférations	36
c.	Les cancers colorectaux	37
d.	Les cancers oropharyngés	38
e.	Les cancers pulmonaires	38
f.	Les cancers gynécologiques	38
g.	Les cancers génito-urinaires.....	38
F.	L'insuffisance rénale.....	39
4.	Prise en charge médicamenteuse spécifique post-transplantation hépatique : les immunosuppresseurs.....	40
A.	Schéma d'immunodépression global chez le patient transplanté hépatique.....	40
B.	Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation hépatique	41
a.	Le tacrolimus	41
b.	La ciclosporine	42
c.	L'acide mycophénolique	42
d.	L'évérolimus	43

e.	Les anti-inflammatoires stéroïdiens	44
C.	Les interactions médicamenteuses et non médicamenteuses	44
D.	La place de la vaccination	45
5.	Prise en charge non médicamenteuse post-transplantation hépatique	45
A.	L'arrêt du tabac	45
B.	La prévention du risque infectieux.....	46
C.	La prévention du cancer cutané.....	47
D.	La protection de la cicatrice.....	47
6.	Un enjeu de santé publique	48
III.	Mise en place des consultations pluridisciplinaires	49
1.	Introduction.....	49
A.	Intégration du pharmacien dans l'équipe soignante	49
B.	Problématiques liées à la transplantation hépatique	50
a.	L'adhésion thérapeutique	51
b.	Les interactions médicamenteuses et non médicamenteuses	52
c.	L'adaptation des posologies et la gestion des effets indésirables	52
d.	La lutte contre le risque cardiovasculaire	53
e.	L'éviction des substances toxiques et le suivi des règles hygiéno-diététiques	53
C.	Etat des lieux autour de la transplantation hépatique au CHRU de Tours	54
a.	Avant la transplantation.....	55
b.	Lors de l'hospitalisation pour transplantation hépatique	56
c.	Post-transplantation	58
D.	Objectif	59
2.	Matériel et méthode.....	59

A.	Création d'un groupe de réflexion	59
B.	Création de la fiche projet	59
A.	Construction des consultations pluridisciplinaires	60
a.	Identification des besoins des patients	60
b.	Choix des intervenants et construction de leurs consultations	61
c.	Traçabilité des consultations.....	61
d.	Création d'un planning-type des consultations pluridisciplinaires	61
e.	Identification des ressources nécessaires.....	62
B.	Evaluation économique	62
C.	Validation du projet.....	62
3.	Résultats.....	62
A.	Choix des patients et fréquence des consultations pluridisciplinaires	62
B.	Choix des intervenants	63
a.	Le trio socle : médecin – pharmacien – infirmier de transplantation	63
b.	La consultation médicale	64
c.	La consultation infirmière	64
d.	La consultation pharmaceutique	65
e.	Les intervenants ponctuels	66
C.	Organisation des consultations pluridisciplinaires	69
a.	Le planning des consultations pluridisciplinaires	69
b.	La durée des consultations.....	70
c.	Le compte-rendu d'hospitalisation.....	70
d.	L'infrastructure	71
D.	Evaluation économique	72

a.	Charges des ressources humaines	72
b.	Charges médicales et pharmaceutiques	73
c.	Charges hôtelières	73
d.	Charges d'exploitation sur investissement	73
e.	Charges exceptionnelles	74
f.	Charges indirectes	74
g.	Perte d'activité	74
h.	Recettes.....	75
i.	Analyse économique.....	75
4.	Evaluation de l'activité.....	75
IV.	Discussion - Conclusion	76
	Annexes.....	81
	Annexe 1 : Document de conciliation d'entrée	81
	Annexe 2 : Document de conciliation de sortie	82
	Annexe 3 : Trame de consultation pharmaceutique	83
	Annexe 4 : Fiche Projet	84
	Annexe 5 : Document de transmissions de la consultation pluridisciplinaire	90
	Bibliographie	92

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFP	Alpha-Fœto Protéine
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AI	Aspergillose Invasive
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA	Activité Physique Adaptée
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARN	Acide RiboNucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BGN	Bactérie Gram Négatif
BMR	Bactérie Multi-Résistante
CAQES	Cahier d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins
CBP	Cirrhose Biliaire Primitive
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CIT	Contre-Indication Temporaire
CME	Commission Médicale d'Etablissement
CMV	CytoMégaloVirus
COVID	COronaVirus Disease
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI	Dossier Patient Informatisé
EBV	Epstein Barr Virus
EFS	Etablissement Français du Sang
EQTP	Equivalent Temps Plein
ETP	Education Thérapeutique du Patient
GHS	Groupement Homogène de Séjour
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV	Human Herpes Virus

HSV	Herpes Simplex Virus
HTA	HyperTension Artérielle
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IEP	Identifiant Externe Patient (N° de séjour)
IFI	Infection Fongique Invasive
IL-10	InterLeukine 10
INR	International Normalized Ratio
LI	Libération Immédiate
LP	Libération Prolongée
MELD	(score) Model for End-stage Liver Disease
MICI	Maladie Intestinale Chronique Inflammatoire
MTE	Marge Thérapeutique Etroite
NASH	Stéato-Hépatite Non Alcoolique
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
PH	Praticien Hospitalier
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCH	RectoColite Hémorragique
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SLP	Syndrome LymphoProlifératif
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
TH	Transplantation Hépatique
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHE	Virus de l'Hépatite E
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV	Varicelle-Zona Virus

Liste des figures

Figure 1 : Evolution réglementaire des activités des PUI depuis le 01/01/2000	6
Figure 2 : Répartition des transplantations hépatiques en nombre par indications de 2012 à 2021	11
Figure 3 : Evolution de la maladie hépatique chronique cirrhotique	12
Figure 4 : Evolution du nombre de transplantations hépatiques annuelles en nombre dans les différentes étiologies cirrhotiques	13
Figure 5 : Evolution annuelle de la liste de greffe hépatique entre 2012 et 2022	19
Figure 6 : Devenir des patients en attente de greffe par année	20
Figure 7 : Répartition des causes des décès chez les patients transplantés hépatiques avec un greffon fonctionnel.....	21
Figure 8 : Chronologie des typologies de complications infectieuses chez le patient transplanté hépatique	27
Figure 9 : Agents infectieux en causes dans les infections hématogènes du patient transplanté hépatique	28
Figure 10 : Portes d'entrée des infections hématogènes post-transplantation hépatique....	29
Figure 11 : Chronologie générale du traitement immunosupresseur post-greffe hépatique	40
Figure 12 : Principaux sujets d'amélioration dans le suivi et l'accompagnement du patient transplanté hépatique	50
Figure 13 : Parcours patient du transplanté hépatique au CHRU de Tours	54
Figure 14 : Evolution de la réflexion sur la mise en place des consultations pluridisciplinaires au CHRU de Tours.....	60
Figure 15 : Missions des intervenants du trio socle et conditions d'application	63
Figure 16 : Missions des intervenants ponctuels et conditions de mise en place de leurs interventions	67

Liste des tableaux

Tableau I : Implication des immunosuppresseurs dans le développement du Syndrome métabolique	25
Tableau II : Planning-type des consultations pluridisciplinaires dans l'année post-greffe.....	69
Tableau III : Charges des ressources humaines	72
Tableau IV : Charge des consommables.....	73
Tableau V : Charges d'exploitation sur investissement	73
Tableau VI : Charges exceptionnelles	74
Tableau VII : Evaluation des charges indirectes au CHRU de Tours	74
Tableau VIII : Perte d'activité sur les consultations médicales spécialisées	74
Tableau IX : Recettes générées par l'activité	75

Liste des annexes

Annexe 1 : Document de conciliation d'entrée

Annexe 2 : Document de conciliation de sortie

Annexe 3 : Trame de consultation pharmaceutique

Annexe 4 : Fiche projet

Annexe 5 : Document de transmissions de la consultation pluridisciplinaire

Introduction

Depuis les années 2000, les missions du pharmacien hospitalier ont grandement évolué, notamment au travers de l'exercice de la pharmacie clinique. Le pharmacien renforce alors sa collaboration avec les différents soignants et ceci directement auprès du patient. Récemment, la révision de la gradation des prises en charges ambulatoires au sein des établissements de santé a fait apparaître la notion de consultations pluridisciplinaires. Le pharmacien prend alors naturellement sa place dans l'équipe de suivi des patients, grâce à son expertise pharmaceutique.

Les patients transplantés hépatiques sont une population particulièrement intéressante à l'exercice de cette activité. Ils présentent un contexte médical et pharmaceutique à risque majeur de complications, requérant l'expertise de multiples professionnels de santé. La mise en place de consultations pluridisciplinaires au bénéfice des patients transplantés hépatiques au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Tours constitue donc un exemple pertinent de l'application de cette pratique.

En premier lieu, nous présenterons l'évolution des missions des pharmacies à usages intérieur (PUI) et du rôle du pharmacien hospitalier auprès du patient depuis les années 2000 jusqu'à l'apparition des consultations pharmaceutiques. Puis, nous préciserons le contexte de la transplantation hépatique (TH), depuis l'inscription sur la liste de greffe jusqu'au suivi des patients greffés aux multiples risques de complications. Enfin, nous présenterons le projet de consultations pluridisciplinaires en rappelant, dans un premier temps, les enjeux médicaux. Nous détaillerons, par la suite, les professionnels impliqués ainsi que la fréquence de leurs interventions, l'organisation de l'infrastructure et pour finir l'impact économique du projet.

I. L'évolution du rôle du Pharmacien Hospitalier depuis les années 2000

1. La Pharmacie à Usage Intérieur dans le Code de la Santé Publique

Le Code de la santé Publique est un ouvrage regroupant les textes législatifs et réglementaires relatifs à tous les domaines de la santé. Il détaille notamment tout ce qui a trait aux professions de la santé : missions, conditions d'exercices, organisation. Il est modifié en profondeur par l'Ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000 abrogeant notamment l'ancien code (1). À la suite de cette mise à jour, le chapitre « Pharmacie à Usage Intérieur » est réformé quant à la liste des établissements de soins pouvant prétendre à une PUI.

L'activité des PUI est alors limitée « *à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au syndicat inter-hospitalier* » ; les coopérations inter-PUI sont alors limitées à certaines missions telles que la sous-traitance de la stérilisation ou la distribution de médicaments spécifiques à la recherche clinique. Les PUI ont la charge de :

- « *la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles,*
- *mener ou participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance,*
- *mener ou participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique. »*

Les conditions d'exercice ainsi que ces missions historiques vont fortement évoluer dans les deux décennies suivantes, bien au-delà des formulations réglementaires telles que la transformation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

A. Vers la création des Groupements Hospitaliers de Territoire

Parmi les évolutions du cadre réglementaire des PUI, le renforcement de la coopération inter-établissements est une avancée majeure. On note deux principales étapes dans ce processus : l’élargissement de la sous-traitance et l’apparition des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT).

a. Les missions de sous-traitance

Dès 2004, la loi n°2004-806 du 9 août créait la possibilité de sous-traitance que peuvent exercer les PUI. Ces dernières sont alors autorisées à délivrer des préparations magistrales, hospitalières ou reconstituées à d’autres structures incluses dans un réseau de santé et non plus exclusivement à d’autres PUI. De la même façon, la sous-traitance de la stérilisation est élargie à un public extérieur aux PUI tels qu’aux laboratoires de biologie (2).

b. Les groupements Hospitaliers de Territoire

Le 15 décembre 2016, l’Ordonnance n°2016-1729 instaure la notion de GHT. Cette évolution étend la coopération inter-PUI permettant à l’une d’elles d’exercer ses missions fondamentales pour le compte d’une ou plusieurs autres PUI appartenant au même GHT (3).

Cette démarche est alors cadrée par le projet de pharmacie et inclue dans le projet médical partagé du GHT. Il définit les modalités de coopération entre les PUI du GHT, la sous-traitance d’exercice par les établissements ne disposant pas d’une PUI ainsi que l’organisation du pôle inter-établissement.

B. De nouvelles missions pour les PUI

Ces dernières missions ont été complétées par de nouvelles pratiques pharmaceutiques. Pour la première fois, ces évolutions s’orientent vers une valorisation économique de la profession et font apparaître la notion d’acte pharmaceutique donnant droit à une tarification.

a. La Rétrocession

Le 18 décembre 2003, la Loi n°2003-1199 créait l'article L162-16-5 du Code de la Santé Publique relatif à l'acte de rétrocession. Ce dernier détaille les modalités de cession incluant une marge « *inhérente à la gestion et à la dispensation de ces spécialités* » fixée par arrêté ministériel. Il s'agit donc du premier acte reconnu des PUI donnant droit à une facturation. Il réglemente également la liste des spécialités pouvant être rétrocédés par les établissements de santé (4).

b. Les autorisations d'accès précoce et compassionnel

Le Décret n°2021-869 du 30 juin 2021, quant à lui, révisait les modalités d'accès dérogatoires aux médicaments anciennement regroupés sous les classes d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), post-ATU, RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) ... Il décrivait alors les statuts de médicaments en autorisation d'accès compassionnel (AAC) et de médicaments en autorisation d'accès précoce (AAP).

Cette classification s'accompagne de nouvelles modalités d'obtention des autorisations d'accès dérogatoire. Les médicaments en AAC nécessitent le respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients ; tandis que les médicaments en AAP doivent suivre un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données. Ce dernier est formalisé par une convention entre l'établissement accueillant le patient et l'entreprise assurant l'exploitation du médicament. Le recueil des données est confié aux médecins et pharmaciens en charge du patient (5).

Peu après, l'arrêté du 15 avril 2022 venait formaliser le financement de ce recueil de données par l'entreprise exploitant le médicament au profit de l'établissement accueillant le patient (6). Il s'agit ici du 2^{ème} acte pharmaceutique donnant droit à une tarification confié aux PUI.

c. La Vaccination

Lors de la crise sanitaire liée à la COVID-19 (CoronaVirus Disease-19), les missions des PUI sont étendues à la vaccination des patients grâce à la Loi n°2021-502 du 26 avril 2021. La liste des vaccinations que les PUI sont autorisées à réaliser est fixée par arrêté (7).

d. La pharmacie clinique

La Société Française de pharmacie clinique (SFPC) définit la pharmacie clinique comme « *une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants*

C'est avec l'Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 qu'apparaît finalement l'activité de pharmacie clinique dans les missions des PUI (3). Il faudra cependant attendre 2019, avec le Décret n°2019-489 du 21 mai, pour disposer de leur détail (9). Il reprend alors les termes usuels de pharmacie clinique qui seront définis en 2021 par la SFPC dans son Lexique de pharmacie clinique (8) :

- ✓ « *l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions* ;
- ✓ *la réalisation de bilans de médication* ;
- ✓ *l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage* ;
- ✓ *les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients* ;
- ✓ *l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficience des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments.* »

e. La prescription

Récemment, la Loi n°2020-1525 du 7 décembre 2020 conférait une nouvelle mission aux PUI. Celles-ci doivent « *renouveler les prescriptions des patients pris en charge par l'établissement et les adapter, dans le respect d'un protocole [...] pour des pathologies dont la liste est fixée par arrêté* ». Le protocole mentionné peut être mis en place « *à la demande du directeur d'établissement [...] après avis de la commission médicale d'établissement (CME) ou le cas échéant de la commission médicale de groupement et de la commission des soins infirmiers, de rééducation et médico-techniques* ». Il s'agit de protocoles locaux de coopération entre

professionnels de santé. Ceux-ci sont déclarés de manière informative à la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi qu'au comité national des coopérations interprofessionnelles. (10).

Le décret d'application ainsi que l'arrêté fixant la liste des pathologies pouvant bénéficier de cette activité ne sont cependant pas parus à l'écriture de ce travail.

C. Les étapes clefs du développement des PUI



Figure 1 : Evolution réglementaire des activités des PUI depuis le 01/01/2000 (ETP = Education thérapeutique du patient).

Nous pouvons observer une évolution constante des missions des PUI ainsi que le renforcement des coopérations inter-PUI pour le déploiement de ces missions à l'ensemble des établissements de santé (figure 1). Cette évolution renforce la place du pharmacien comme acteur de soin auprès du patient en collaboration avec les équipes soignantes.

C'est notamment grâce à l'apparition de la notion d'ETP dans la Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 que le pharmacien hospitalier consolide cette place dans l'équipe soignante directement au contact du patient. Son expertise dans le domaine des produits de santé lui permet, à l'instar du pharmacien officinal, d'apporter les recommandations de bon usage aux patients, et de renforcer son adhésion thérapeutique. Ces actions s'inscrivent dans la prise en charge pluridisciplinaire visant à améliorer la qualité de vie du patient et son autonomie (11).

2. Vers la consultation pharmaceutique

A. La place de soignant du pharmacien auprès du patient

Le pharmacien a toujours été un soignant indispensable. L'interaction avec le patient est depuis longtemps acquise par les pharmaciens officinaux au travers de l'acte de dispensation, directement auprès du patient ou d'un tiers. Cette proximité permet au pharmacien de prodiguer son expertise au patient afin d'optimiser son adhésion, son observance, le bon usage du produit de santé et de créer une relation de confiance patient-soignant.

Le pharmacien hospitalier, bien qu'historiquement plus éloigné du patient, acquiert cette place plus récemment au travers du développement de la pharmacie clinique. Il pratique maintenant diverses activités auprès du patient telles que la conciliation médicamenteuse, l'ETP, les entretiens pharmaceutiques et plus récemment les consultations.

B. Les consultations pluridisciplinaires

Dans l'instruction DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 apparaît la notion de « consultations pluridisciplinaires ». Cette instruction détaille notamment leurs conditions d'application ainsi que leurs modalités de tarification. Elle précise également les interventions que peuvent réaliser les professionnels médicaux et paramédicaux.

a. Les conditions d'application et de tarification

« La prise en charge des groupements homogènes de séjour (GHS) répondant d'un séjour hospitalier sans nuitée est prévue par l'article 11 de l'arrêté du 19 février 2015. Cette prise en charge, pour pouvoir justifier de la facturation, doit satisfaire à une condition commune, l'admission du patient dans une structure d'hospitalisation individualisée définie à l'article D. 6124-301 du code de la santé publique, ainsi qu'à des conditions spécifiques relatives au type de prise en charge réalisé. »

Les consultations pluridisciplinaires correspondent à « une prise en charge médicale sans acte classant (Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) présent sur la liste de l'Annexe 8 du Volume 1 du Manuel des Groupes Homogènes de Malades figurant en annexe I de l'arrêté du 23 décembre 2016) et mobilisant au moins 3 interventions coordonnées par un professionnel médical ».

Il est défini que la facturation d'un GHS dit « intermédiaire » a lieu pour des prises en charge justifiant de 3 interventions, alors que celle d'un GHS dit « plein » nécessite la justification de 4 interventions ou d'une surveillance particulière ou d'un contexte patient particulier. Pour être dénombrée, l'intervention doit soit être caractérisée par un acte CCAM, codé dans le respect des règles en vigueur, soit avoir été réalisée directement auprès du patient par les professionnels médicaux, paramédicaux ou socio-éducatifs.

b. Le dénombrement des actes médicaux

Deux actes CCAM peuvent être pris en compte dès lors qu'ils relèvent de deux techniques différentes (2 actes techniques relevant de 2 sous-paragraphes distincts ou 2 actes d'un même sous-paragraphe mais relevant de 2 techniques différentes).

c. Le dénombrement des interventions des professionnels médicaux

Les interventions qui ne sont pas réalisées directement auprès du patient (par exemple, le traitement d'un prélèvement par le biologiste) ne peuvent être dénombrées, ainsi que les interventions déjà comptabilisées au travers d'un acte CCAM (comme une intervention radiologique).

En revanche, « *l'intervention du pharmacien, en tant que clinicien réalisant des entretiens pharmaceutiques directement auprès du patient peut être dénombrée* » (12).

On notera également que « *si un professionnel médical effectue à lui tout seul toutes les interventions et/ou tous les actes, l'ensemble de ses actes/interventions peut être dénombré.* » De plus, dans le cas où plusieurs professionnels médicaux interviennent directement auprès du patient, ceux-ci doivent relever de 2 spécialités ou surspécialités distinctes pour que leurs interventions puissent être prises en compte (comme l'intervention d'un rhumatologue et d'un hépatologue).

Les interventions réalisées dans le cadre de la télémédecine ou de la téléexpertise peuvent être prises en compte, ainsi que des interventions réalisées dans un autre établissement justifiées par la prise en charge coordonnée du patient. La facturation à l'Assurance Maladie relèvera alors des règles de facturation des prestations inter-établissements.

d. Les interventions des professionnels paramédicaux ou socio-éducatifs

Les interventions de l'ensemble des autres professionnels, paramédicaux ou socio-éducatifs peuvent être dénombrées, que leurs actes soient inscrits ou non à la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). Les interventions des infirmiers diplômés d'état (IDE) peuvent être comptabilisées au titre des interventions des professionnels paramédicaux pour les soins courants.

Au même titre que les professionnels médicaux, l'ensemble des interventions réalisées par un professionnel paramédical peuvent être prises en compte, ainsi que les interventions réalisées par plusieurs professionnels relevant de la même spécialité paramédicale dès lors qu'elles correspondent à des activités différentes (comme des soins de « nursing » et une éducation thérapeutique réalisées par deux IDE).

e. Les interventions collectives

Une intervention collective, réalisée par un professionnel quel qu'il soit, auprès de plusieurs patients et dans le même temps, peut être dénombrée au titre de ce professionnel pour chacun des patients présents.

La facturation d'un GHS pour la prise en charge incluant cette intervention s'apprécie au regard de l'ensemble de la prise en charge de chaque patient individuellement.

3. Au bénéfice des patients les plus à risque

L'évolution de la pharmacie vers la participation à ces suivis renforcés s'adresse particulièrement aux patients à risque de complications graves ou invalidantes. Il s'agit plus particulièrement de patients porteurs d'affections chroniques nécessitant un monitorage clinique, biologique et pharmaceutique. Parmi eux, se distinguent particulièrement ceux traités par des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) tels que les anticoagulants oraux, les anticorps monoclonaux ou encore les immunosuppresseurs.

Les patients transplantés bénéficient de cette observation rapprochée depuis longtemps. Ils correspondent parfaitement au profil de patients à risque avec le recours aux immunosuppresseurs, les risques de complications à court, moyen et long terme, ainsi que la nécessité d'un suivi médical et paramédical conséquent.

II. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement curatif de la maladie hépatique terminale. C'est une technique chirurgicale consistant au remplacement du foie déficient d'un patient par tout ou partie d'un foie fonctionnel provenant d'un donneur vivant ou décédé.

1. Indications

Elle est indiquée en traitement des maladies hépatiques chroniques ou d'affections hépatiques aiguës. Elle nécessite l'inscription du patient sur la liste d'attente de greffe hépatique.

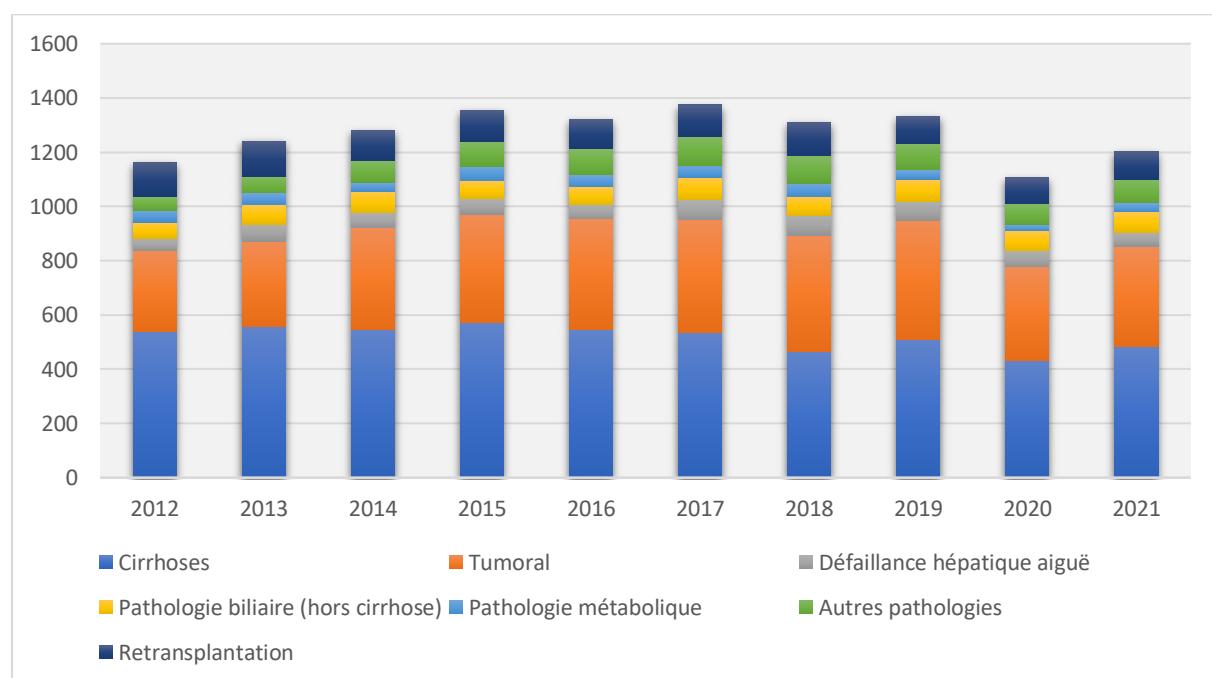


Figure 2 : Répartition des transplantations hépatiques en nombre par indications de 2012 à 2021 (13,14).

Les pathologies tumorales hépatiques et les cirrhoses sont les deux principales indications à la TH (figure 2). Elles correspondent le plus souvent à des carcinomes hépatocellulaires (CHC) (28,8% des nouveaux inscrits en 2016) et des cirrhoses alcooliques (27,2% des nouveaux inscrits en 2021). La retransplantation constitue la 3^{ème} indication. Elle représente une proportion plutôt stable dans le temps, allant de 9,3% (2012) à 7,3% (2019) des TH (13,14).

A. Les Cirrhoses

« La cirrhose est une maladie hépatique grave, lentement évolutive, conséquence d'une agression chronique du foie. Celle-ci cicatrice sous forme d'un tissu fibreux - fibrose - et se régénère sous forme de nodules (figure 3). [...] 15 000 personnes décèdent d'une cirrhose chaque année en France » (15).

Elle touche 200 000 personnes en France avec une multiplication par 3 prévue d'ici 2030 (16,17). Il s'agit d'une pathologie évoluant à bas bruit en l'absence de décompensation. Elle est découverte à un stade tardif dans 2/3 des cas, au décours d'une complication, vers l'âge de 50-60 ans (15). Elle représente la 5^{ème} cause de mortalité en France (15).

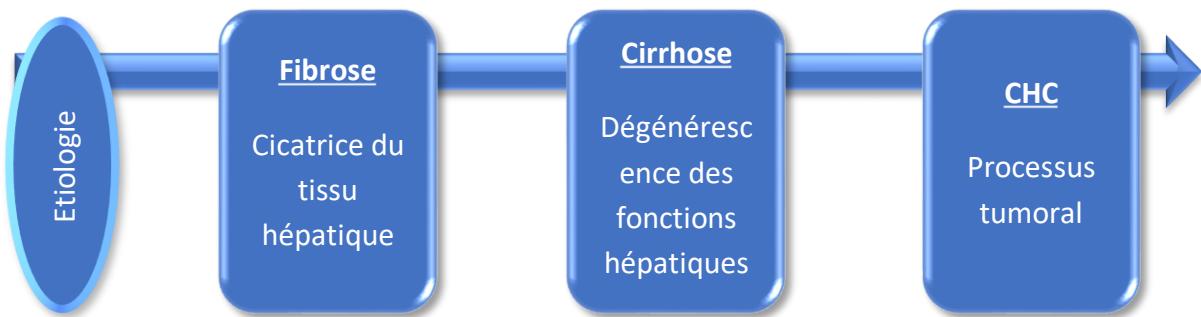


Figure 3 : Evolution de la maladie hépatique chronique cirrhotique (CHC : carcinome hépatocellulaire).

Les trois principales étiologies de la fibrose hépatique sont la consommation éthylique (retrouvée seule ou associée dans ¾ des cirrhoses), la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) (secondaire à un syndrome métabolique, à l'obésité et au diabète), et les infections par les virus des hépatites chroniques. Elles représentent à elles seules 90% des étiologies cirrhotiques. L'association de plusieurs étiologies est possible et corrélée à une accélération de l'évolution vers le stade cirrhose. Il existe d'autres causes moins fréquentes telles que les hépatites auto-immunes, des maladies génétiques (hémochromatose, maladie de Wilson...) ou encore certaines pathologies biliaires (15–18).

La cirrhose expose à de nombreuses complications avec des répercussions sur plusieurs organes. La destruction de la trame hépatique entraîne la défaillance de ses fonctions. Le foie devient progressivement incapable d'assurer son rôle d'épuration sanguine, notamment de l'ammoniac au niveau du cycle de l'urée. Cela se traduit cliniquement par la survenue d'une encéphalopathie hépatique. La compression de la veine porte secondaire à la rigidification

hépatique, conséquence de la fibrose, entraîne une hypertension portale. Des déviations du flux sanguin apparaissent alors vers les veines œsophagiennes, gastriques et spléniques causant l'apparition de varices œsophagiennes ou gastriques ainsi que d'une splénomégalie. L'augmentation du flux sanguin splanchnique est à son tour source de thrombopénie. Le foie synthétisant également de nombreuses protéines sanguines, il apparaît alors divers déficits protéiques (albumine, facteurs de la coagulation etc.). L'hypoalbuminémie est responsable de la survenue d'ascite, et les déficits en facteurs de la coagulation favorisent la survenue de phénomènes hémorragiques. Ces derniers surviennent principalement au niveau digestif sur le trajet des déviations sanguines secondaires à l'hypertension portale (œsophage et estomac) (15,17).

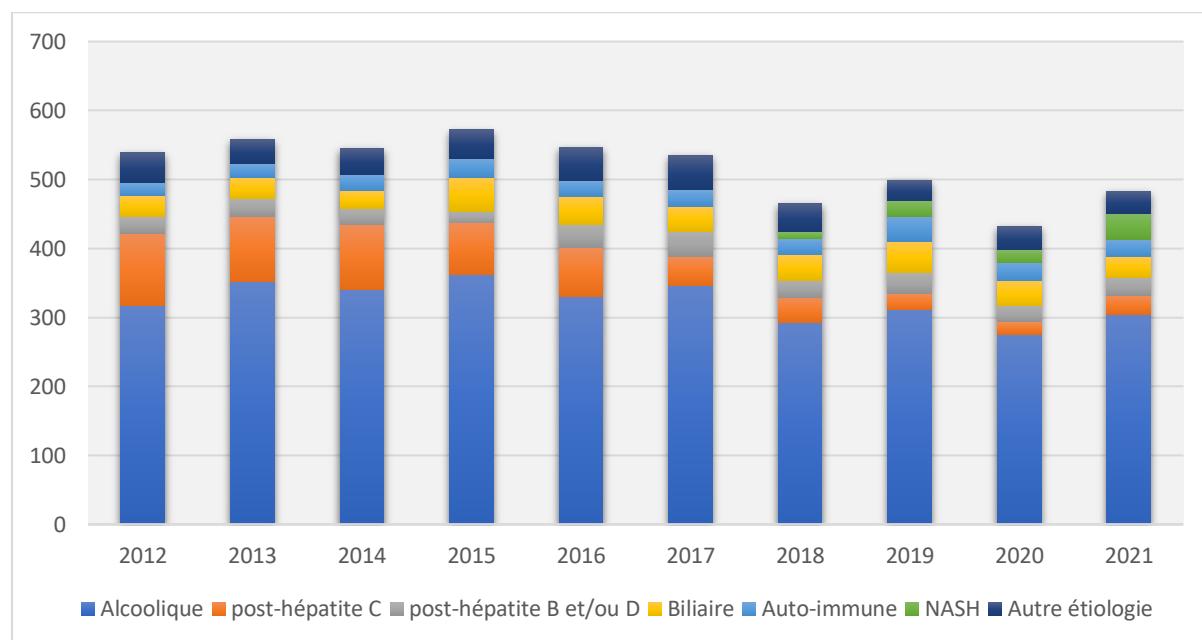


Figure 4 : Evolution du nombre de transplantations hépatiques annuelles en nombre dans les différentes étiologies cirrhotiques (13,14).

La TH est le seul traitement curatif de la cirrhose. Parmi les indications à la transplantation, la cirrhose alcoolique arrive largement première avec 58,8% (2012) à 64,9% (2017) des transplantations hépatiques à la suite d'une cirrhose. Seule la part des transplantations en lien avec le virus de l'hépatite C (VHC) régresse, passant de 19,5% en 2012 à 5,6% en 2016 (figure 4), probablement en lien avec le développement des nouveaux antiviraux ayant nettement facilité la guérison de la maladie hépatique liée au VHC. On observe également la création de l'indication cirrhose NASH dans le registre des greffes à partir de 2018 (14,18).

B. Les pathologies tumorales

Le CHC est le principal cancer hépatique. C'est une pathologie majoritairement masculine avec une incidence de 12,5/100 000 personnes par an chez l'homme contre 2,9/100 000 personnes par an chez la femme (19). Il constitue l'évolution naturelle de la cirrhose dans 75 à 80% des cas (figure 3), mais peut également se développer sur une autre hépatopathie chronique ou exceptionnellement sur un foie sain (20). Depuis plusieurs années, il constitue une proportion croissante des patients sur la liste d'attente de greffe (18).

La transplantation constitue le traitement théorique « idéal », permettant la suppression de la tumeur ainsi que de la cause sous-jacente. L'indication retenue au niveau international, basée sur le score de Milan, est le « *CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire* ». Depuis 2013, l'agence de la biomédecine recommande de prendre en compte l'alpha fœto-protéine (AFP) sérique en plus du score de Milan. La transplantation est discutée chez 10% des patients atteints de CHC et réalisée chez 3 à 4% d'entre eux (18,20,21).

C. Les pathologies hépatiques aiguës

L'insuffisance hépatique aiguë se caractérise par une altération brutale des fonctions hépatiques. Les causes sont variées et peuvent être liées à un toxique (médicaments, champignons ...), à une infection virale ou encore à une ischémie. Il peut également s'agir de la décompensation d'une pathologie hépatique chronique. Dans 15 à 20% des cas, aucune cause n'est mise en évidence. La plupart du temps, l'éviction du facteur déclenchant permet de stopper le phénomène de lyse tissulaire, laissant place à la régénération hépatique, et donc à la guérison. Dans certains cas, l'altération de la fonction hépatique persiste et progresse vers une insuffisance hépatique aiguë grave pouvant engager le pronostic vital. A ce stade, la TH représente le seul traitement curatif (22).

D. Les pathologies Biliaires

Plus rarement que les hépatites chroniques, certaines pathologies biliaires peuvent se compliquer d'une hépatopathie. Ce sont notamment les cas de la cirrhose biliaire primitive (CBP) ou encore de la cholangite sclérosante primitive (CSP). L'évolution est aléatoire selon la pathologie mais d'issue potentiellement grave, indiquant la transplantation hépatique comme traitement curatif au stade avancé de la pathologie.

La CBP correspond à la survenue d'une cholestase intra-hépatique avec la destruction progressive des petites voies biliaires. Elle évolue naturellement vers la fibrose puis la cirrhose hépatique. Il s'agit d'une pathologie auto-immune hépatique caractérisée par la présence des anticorps anti-mitochondrie (90 à 95% des patients). La prédominance féminine est élevée (90% des CBP). Elle touche 20 à 400 personnes par millions d'habitants selon les pays. Sa prévalence est cependant sous-estimée du fait que de nombreuses formes sont asymptomatiques. La transplantation hépatique a grandement amélioré le pronostic des formes terminales de la CBP (23).

La CSP est une pathologie rare des voies biliaires touchant environ 5 000 personnes en France. C'est une maladie cholestatique chronique provoquée par une inflammation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques aboutissant à la fibrose hépatique. Le mécanisme précis est inconnu mais probablement dysimmunitaire avec une association fréquente aux maladies intestinales chroniques inflammatoires (MICI) et particulièrement à la rectocolite hémorragique (RCH). L'évolution est très variable mais potentiellement grave avec l'installation d'une cirrhose biliaire secondaire ou d'un cholangiocarcinome. La TH permet d'atteindre une survie à 5 ans supérieure à 80% (24,25).

E. Les autres indications

La TH peut également être retenue dans d'autres pathologies plus rares. Celles-ci sont généralement en lien avec des pathologies pédiatriques telles que l'atrésie des voies biliaires, les maladies congénitales des voies biliaires ou les pathologies métaboliques de l'enfant (13,14).

F. La retransplantations

Le recours à la retransplantation décroît en s'éloignant de la date de greffe. Il est important dans les premiers jours avec près de 40% des retransplantations survenant dans le mois suivant la greffe dont 18,8% dès la première semaine. La première année (1^{er} mois exclu) compta 33% des retransplantations. Près de 75% des retransplantations ont donc lieu dans l'année suivant la greffe (26).

Elle est envisagée dans les cas de défaillance du greffon, ou de récidive de la pathologie initiale. Parmi elles, les retransplantations en urgence sont indiquées dans les altérations aiguë du greffon par opposition aux retransplantations électives qui s'inscrivent dans un processus chronique de défaillance du greffon (18).

Depuis le début des années 2000, la part de retransplantations lié à un rejet du greffon est en diminution. La plupart des retransplantations en urgence sont indiquées à la suite d'une thrombose de l'artère hépatique et de la non-fonction primaire du greffon. La 3^{ème} indication de la retransplantation, cette fois élective, est la récidive de la pathologie initiale (18).

2. La liste de greffe

La liste de greffe est un registre des patients en attente d'une greffe hépatique placé sous la responsabilité de l'agence de la biomédecine, un organisme tiers et impartial. Elle a pour but d'optimiser la répartition des greffons. Pour cela, elle propose les organes aux équipes de greffe prenant en charge un receveur potentiel selon des règles de priorisation (27,28).

A. Les critères de priorisation et d'attribution

Les règles d'attribution et de priorisation des greffons sont également sous la responsabilité de l'agence de la biomédecine. Les modalités d'applications sont définies conjointement avec les équipes de greffe hépatique. Ces règles visent à éviter au maximum la perte d'un greffon en conséquence d'un délai trop important entre la disponibilité du greffon et l'acte de transplantation (comprenant le temps d'attribution et les temps logistiques) (27,28).

En l'absence de patient prioritaire au niveau national, le greffon est premièrement proposé selon le score foie au niveau local, puis au niveau national si aucun patient au niveau local ne présente de score justifiant une greffe en urgence. Il est systématiquement proposé en priorité à un receveur du même groupe sanguin ABO puis à un receveur ABO compatible si aucun receveur du même groupe sanguin n'a été identifié (27,28).

Le score foie permet d'optimiser la cinétique d'accès à la greffe pour chaque indication. Il a pour but de minimiser le risque de décès en liste d'attente. Il prend en compte l'indication, la gravité de l'état du patient, la distance entre les sites de prélèvement et de transplantation, ainsi que la durée d'attente sur liste de greffe pour les CHC. La gravité du patient est évaluée selon le score MELD (Model for End-stage Liver Disease) pour la plupart des indications ou le score AFP pour les CHC à un stade avancé (18,28).

Le score MELD est utilisé pour prédire la gravité de la pathologie hépatique en fonction de 3 critères biologiques : la créatininémie, la bilirubinémie et l'international normalized ratio (INR) (27,28). Dans le calcul du Score foie, il est arrondi à l'entier supérieur et borné à 40. Les différents paramètres entrant dans sa composition suivent également des règles particulières avec des bornes hautes et des adaptations aux diverses situations particulières (dialyse, traitement par anticoagulant oral etc.) (28).

La proposition d'un greffon se fait à l'équipe de greffe disposant du receveur compatible avec la plus haute priorité sur la liste de greffe. Un délai de 20 minutes est donné à l'équipe pour répondre favorablement ou non à la proposition. Passé ce délai, le greffon est proposé à l'équipe prenant en charge le receveur suivant sur la liste de greffe selon les mêmes modalités et ainsi de suite. Selon ce schéma, c'est donc l'équipe de greffe, par son acceptation, qui attribue définitivement le greffon à un receveur (27).

Certains patients peuvent être proposés à la TH en super-urgence, sur avis d'un collège d'experts. Cela leur permet de déroger au processus d'attribution selon le score foie. L'indication de TH en super-urgence peut être retenue dans 3 situations (27) :

- ✓ Si la vie du patient est menacée à très court terme (hépatites fulminantes, forme suraigüe de la maladie de Wilson, retransplantation nécessaire dans les 8 jours suivant la transplantation précédente),
- ✓ Si la probabilité d'attribution d'un greffon est très faible,
- ✓ Chez les enfants (nécrose ischémique dans l'atrésie des voies biliaires, forme aiguë de certaines pathologies métaboliques, défaillance rapide du greffon précédent).

Les receveurs adultes sont inscrits dans la catégorie « super-urgence » pour 48h renouvelable 2 fois par l'équipe de greffe. Les receveurs pédiatriques ne dépendent quant à eux pas de cette limite de temps (27).

B. Les exceptions aux règles de priorisation

Le score MELD n'est pas adapté pour définir la nécessité de greffe en cas d'insuffisance hépatique aiguë grave. Pour cela, il existe 2 scores, utilisés dans ces affections aiguës, permettant de définir un risque de décès sans transplantation de 90% : les critères de Clichy, et les critères du King's College de Londres différenciant les intoxications par le paracétamol des autres causes d'insuffisance hépatique aiguë (22).

C. L'évolution de la greffe hépatique

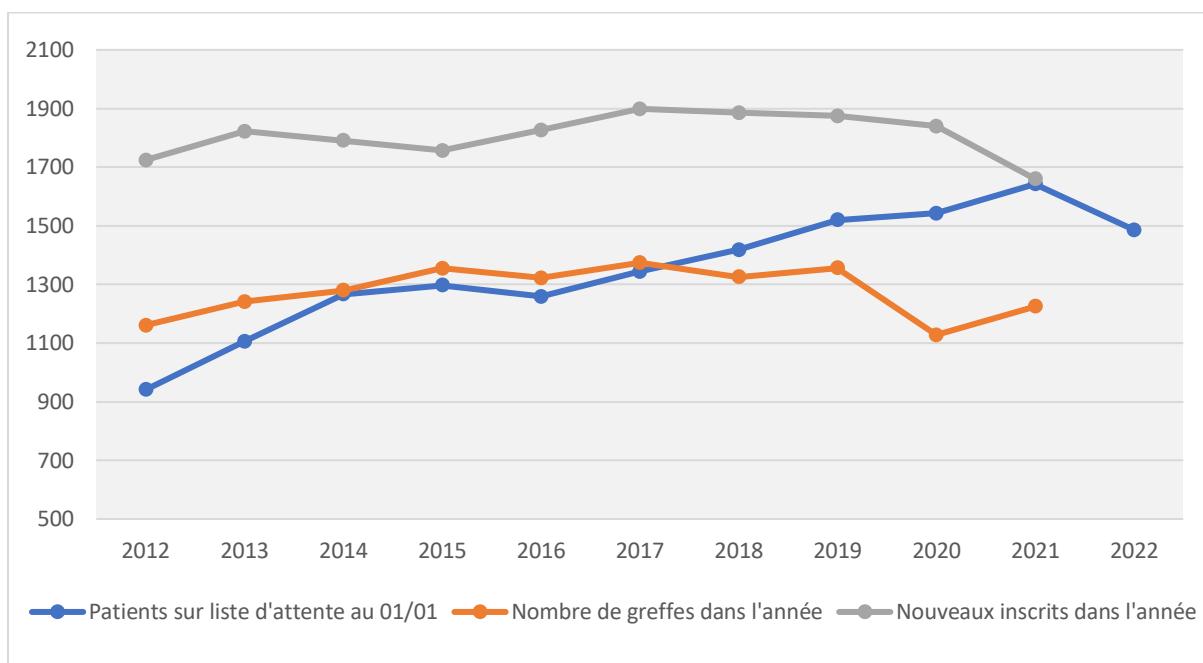


Figure 5 : Evolution annuelle de la liste de greffe hépatique entre 2012 et 2022 (13,14).

Le nombre de nouveaux inscrits sur la liste de greffe est plutôt stable allant de 1 724 (2012) à 1 899 (2017). Il montre cependant un fléchissement important sur l'année 2021. Le nombre de greffes annuelles, bien que, largement inférieur, suivait une évolution constante jusqu'en 2017 avec une augmentation de 18,3% en 5 ans. Lors de la pandémie du COVID-19 et les contraintes qu'elle a entraînées, ce chiffre s'est dramatiquement effondré à 1 128 greffes dans l'année. Cette discordance entre le nombre de nouveaux inscrits et le nombre de greffes annuelles se traduit par une forte augmentation du nombre de patients en attente d'une greffe au 1^{er} janvier de chaque année. Ces derniers s'élevaient à 941 patients en attente au 1^{er} janvier 2012 contre 1 642 patients au 1^{er} janvier à 2021 ; soit une augmentation de 74,5 % en près de 10 ans (figure 5) (13,14).

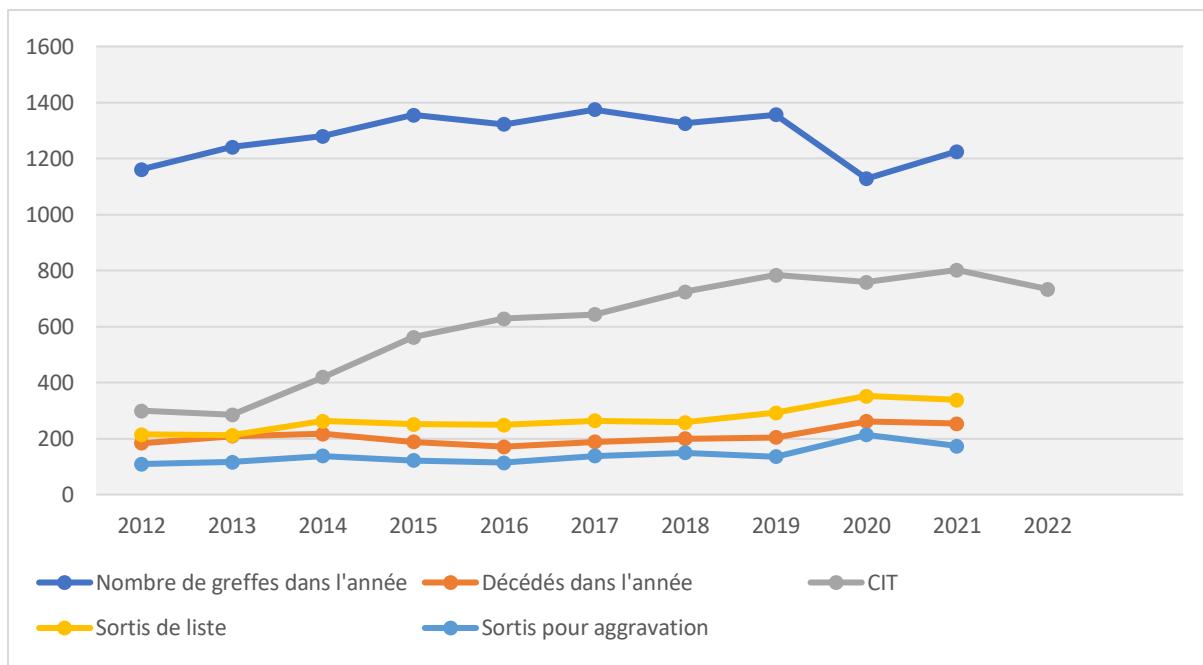


Figure 6 : Devenir des patients en attente de greffe par année (13,14).

Les patients en attente d'une greffe sont de plus en plus nombreux depuis 2012, particulièrement dans la catégorie en contre-indication temporaire de greffe (CIT) (figure 6). Depuis la mise en place du Thésaurus des motifs de mise en CIT, l'augmentation des patients dans cette catégorie est partiellement expliquée. On remarque que deux tiers des patients sont en CIT de longue durée (supérieure à 1 an). Une des principales explications avancées serait que les patients présenteraient une amélioration de leur pathologie. Cependant, la durée sur liste d'attente entrant en compte dans le calcul du score foie pour les patients avec un CHC, ceux-ci sont alors placés en CIT et non sortis de la liste. Ils conservent donc cette durée dans le calcul du score foie en cas de récidive de la pathologie (13,14).

3. Complications et prises en charges

Le patient transplanté hépatique est sujet à de nombreux risques de complications, causant une importante morbi-mortalité (figure 7). Ces complications peuvent être iatrogènes ou non et sont d'une part, liées à la greffe en elle-même et d'autre part, à la prise en charge médicamenteuse spécifique post-transplantation. Ainsi, la survie à 1 an avoisine les 90% puis chute rapidement à 75% à 5 ans puis à 62% à 10 ans de la greffe (29–32).

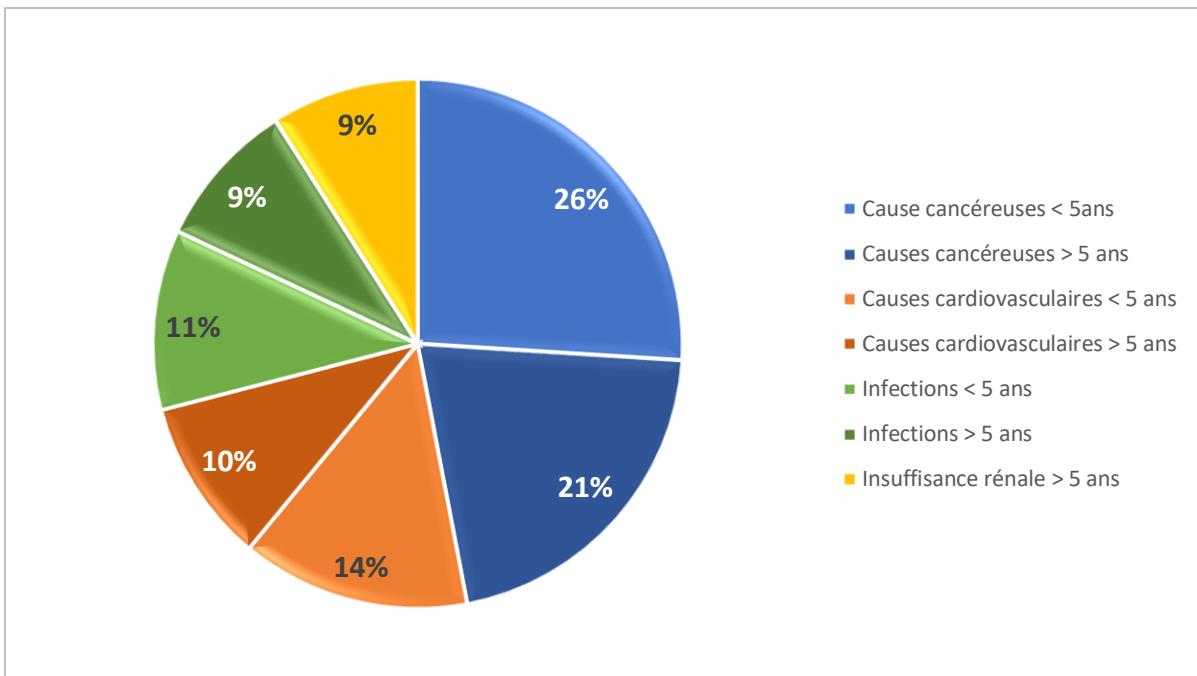


Figure 7 : Répartition des causes des décès chez les patients transplantés hépatiques avec un greffon fonctionnel (30).

Si ces complications représentent les principales causes de mortalité post-TH, les étiologies de la destruction du greffon sont essentiellement le rejet chronique du greffon et la récidive de la pathologie initiale (32).

Il est important de souligner que leurs cinétiques de survenue sont différentes, et que les préoccupations dans le suivi du patient transplanté évoluent donc en s'éloignant de la greffe. Ainsi, la première année qui suit la transplantation est essentiellement marquée par des complications liées à la chirurgie et aux infections. Passé ce délai, elles laissent place à des récidives de la pathologie initiale ou à des pathologies cardiovasculaires (30).

C'est par l'identification et la compréhension de l'ensemble de ces évènements indésirables que débute la mise en place du suivi post-transplantation. Cette analyse permettra la mise en œuvre de ressources adaptées et nécessaires à la prévention et à la prise en charge de ces complications.

A. Le rejet du greffon

Le rejet du greffon est l'un des premiers risques identifiés historiquement à la suite de la transplantation d'un organe. Il nécessite la mise en place d'une prévention par un traitement immunosuppresseur (31).

a. Le rejet aigu

Les épisodes de rejet aigu après 6 mois post-transplantation sont en premier lieu dus à un défaut d'adhésion médicamenteuse (33).

Dans le cas de la CBP, le risque de rejet est plus élevé que dans les autres pathologies. L'arrêt des corticoïdes à distance de la greffe n'est donc pas conseillé (23). Cette fréquence de rejet est encore supérieure dans la CSP avec plus de 50% des patients présentant au moins un épisode de rejet aigu dans les premières semaines suivant la transplantation (24,34).

b. Le rejet chronique

Le rejet chronique du greffon représente une complication tardive post-transplantation. Il a été associé dans le décès de 10,2% des patients de l'étude O'Caroll et *al.* et est directement responsable de 1,6% de ces décès. Le rejet chronique est également impliqué dans 30,6% des retransplantations. L'un des principaux facteurs de risque envisagé serait une faible adhésion au traitement immunosuppresseur (33).

B. La récidive de la pathologie initiale

a. *Les cirrhoses*

Si historiquement les récidives de maladies liées aux Virus de l'hépatite B (VHB) et VHC représentaient la première cause de morbi-mortalité chez les patients transplantés hépatiques, elles sont maintenant bien contrôlées par l'instauration des mesures préventives : immunoglobulines anti-VHB et analogues nucléos(t)idiques pour le VHB ; et par les nouveaux antiviraux pour le VHC. Les récidives cirrhotiques post-transplantation sont dorénavant principalement d'origine alcoolique et stéatosique. La récidive de la consommation alcoolique post-transplantation concerne 20 à 50% des patients. Elle est associée à une surmortalité cardiovasculaire, néoplasique et liée à l'atteinte du greffon au-delà de 5 ans après la transplantation (18,35).

b. *Les pathologies tumorales*

Le CHC présente une récurrence de 4 à 20% à 5 ans de la greffe avec une plus forte incidence dans les 2 premières années suivant la transplantation. Les sites extra-hépatiques sont alors plus fortement impactés par la présence de métastases, notamment au niveau pulmonaire (20).

c. *Les pathologies biliaires*

Après 10 ans, 20 à 25% des patients greffés pour CBP vont présenter une récidive. Certaines études mentionnent un taux plus élevé en cas de traitement par tacrolimus qu'avec la ciclosporine mais sans preuve apportée. Les récidives sur le greffon sont généralement peu sévères avec une bonne réponse à la réintroduction de l'acide ursodésoxycholique. Le recours à la retransplantation est donc rare, mais concerne jusqu'à 8,5% des patients (23).

La CSP récidive entre 18 et 23% à 5 ans. Elle présente une difficulté particulière de traitements médicamenteux, justifiant le recours à la retransplantation dans près de la moitié des cas (24,34). La survenue de nombreux rejets chez ces patients favoriserait la présence de lymphocytes réactifs qui précipiteraient alors la récidive de la maladie. Contrairement à la CBP, l'acide ursodésoxycholique n'a présenté aucun bénéfice dans le traitement de la récidive de la CSP en terme de survie globale ou de survie du greffon (34).

C. Le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire

Les complications cardiovasculaires sont une des causes majeures de morbi-mortalité post-TH (32,36). Elles sont principalement représentées par les arrêts cardiaques, les syndromes coronariens aigus et les « morts subites ». Elles sont largement favorisées par la présence d'un syndrome métabolique chez le patient, et surviennent dès le premier mois qui suit la transplantation. Elles sont alors responsables d'une mortalité supérieure aux infections ou au rejet de greffe. Leur incidence augmente ensuite continuellement au cours du temps, avec 10,6% des patients qui expérimenteront une complication cardiovasculaire dans l'année suivant la greffe, 20,7% dans les 5 ans et 30,3% dans les 8 ans (32).

Le syndrome métabolique se définit comme l'association d'une obésité abdominale, d'une hyperlipidémie, d'une résistance à l'insuline et d'une hypertension artérielle (HTA). Après la transplantation, ce syndrome peut s'aggraver s'il était déjà présent ou apparaître *de novo*. Ce risque a été évalué à 33%, 27% et 40% à 3, 6 et 12 mois post-transplantation. Après 10 ans, près de 30% des patients souffrent d'une obésité, 42% d'une dyslipidémie, 30% d'un diabète et 75% d'HTA (18,30–32).

Il a été démontré que les immunosuppresseurs sont impliqués dans le développement de ces complications. Le choix de la thérapeutique immunosuppressive est donc particulièrement important. Ainsi, par exemple, un schéma immunosuppresseur utilisant un anticalcineurine sans anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) est associé à une réduction du risque cardiovasculaire et une meilleure préservation de la fonction rénale (tableau I) (18,31,32).

Tableau I : Implication des immunosuppresseurs dans le développement du Syndrome métabolique (31).

	Hyperlipidémie	HTA	Obésité	Diabète
Anticalcineurines	+	++	+	++
Mycophenolate	-	-	-	-
Corticostéroïdes	+	+	+	+++
Inhibiteurs de mTOR	++	+	-	-
Thymoglobuline	-	-	-	-
Anticorps anti-IL2	-	-	-	-

En période post-transplantation, la survenue d'HTA, de diabète ou d'insuffisance rénale est associée à un risque accru d'évènements indésirables cardiovasculaires. Certains facteurs peuvent toutefois être présents avant la transplantation. Les patients transplantés à la suite d'une cirrhose NASH présentent de surcroit un risque multiplié par 4 de développer une, ainsi que de décès de cause cardiovasculaire. Parmi ces patients, l'insuffisance rénale est le meilleur facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire post-TH (32).

La présence d'un diabète chez le patient transplanté est un bon marqueur de prédiction de la survenue d'effets indésirables, dont la thrombose artérielle, le rejet du greffon et la mortalité. La présence d'HTA est associée à un risque de développer une complication rénale (31).

D. Les complications Infectieuses

Il a été estimé que 80% des receveurs d'une transplantation hépatique développent au moins un épisode infectieux dans l'année suivant la transplantation (37,38). Les infections opportunistes représentent une des premières causes de décès dans les 3 premières années suivant la greffe hépatique dont une part est évitable. Cela est dû, en partie, à un diagnostic retardé. Effectivement, le traitement immunosuppresseur freine l'apparition des symptômes infectieux par inhibition des mécanismes physiologiques de défense immunitaire (38). De plus, les patients transplantés peuvent présenter une hyperthermie non infectieuse, notamment lors d'un rejet de greffe (39).

L'instauration de la prévention anti-infectieuse dans la prise en charge globale de la transplantation (vaccination, protocoles anti-infectieux, traitements préventifs et préemptifs) a largement contribué à réduire l'incidence et la gravité des infections post-TH (16). Les décès imputables aux épisodes infectieux ont régressé de 80% à 10% entre les années 80 et 90 (37). Il a cependant été démontré qu'un score MELD plus élevé au moment de la transplantation était associé à un taux plus important de complications infectieuses post-transplantation (37).

Les infections sont généralement classées en 3 catégories d'après le délai de survenue post-transplantation (figure 8) (37–39) :

- Dans le premier mois post-TH, on parle d'infections « précoces » : absence d'infection opportuniste (le potentiel du traitement immunosuppresseur n'est pas encore installé). Il s'agit essentiellement des infections caractéristiques du post-opératoire ou de réanimation : infections liées à l'intubation, à la cathétérisation, aux infections intra-abdominales post-chirurgicales. Ce sont souvent des infections à germes multi-résistants. Des infections par transmission donneur-receveur sont également retrouvées.
- Entre 1 et 6 mois post-TH, il s'agit d'infections « intermédiaires » : les infections opportunistes sont les plus fréquentes avec la réactivation du Cytomégalovirus (CMV), les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*, les infections herpétiques ou encore les réactivations tuberculeuses.
- Au-delà de 6 mois post-TH apparaissent les infections « tardives » : elles sont plus diversifiées et sont semblables aux infections retrouvées chez les personnes immunocompétentes.

La diminution progressive de l'immunosuppression participe à cette régulation du risque infectieux. Le patient transplanté reste cependant plus à risque que la population générale. Les patients les plus à risque sont ceux poursuivant un traitement immunosuppresseur à fortes doses conséquence de multiples épisodes de rejet, pour lesquels le risque d'infections opportunistes se poursuit au-delà des 6 mois.

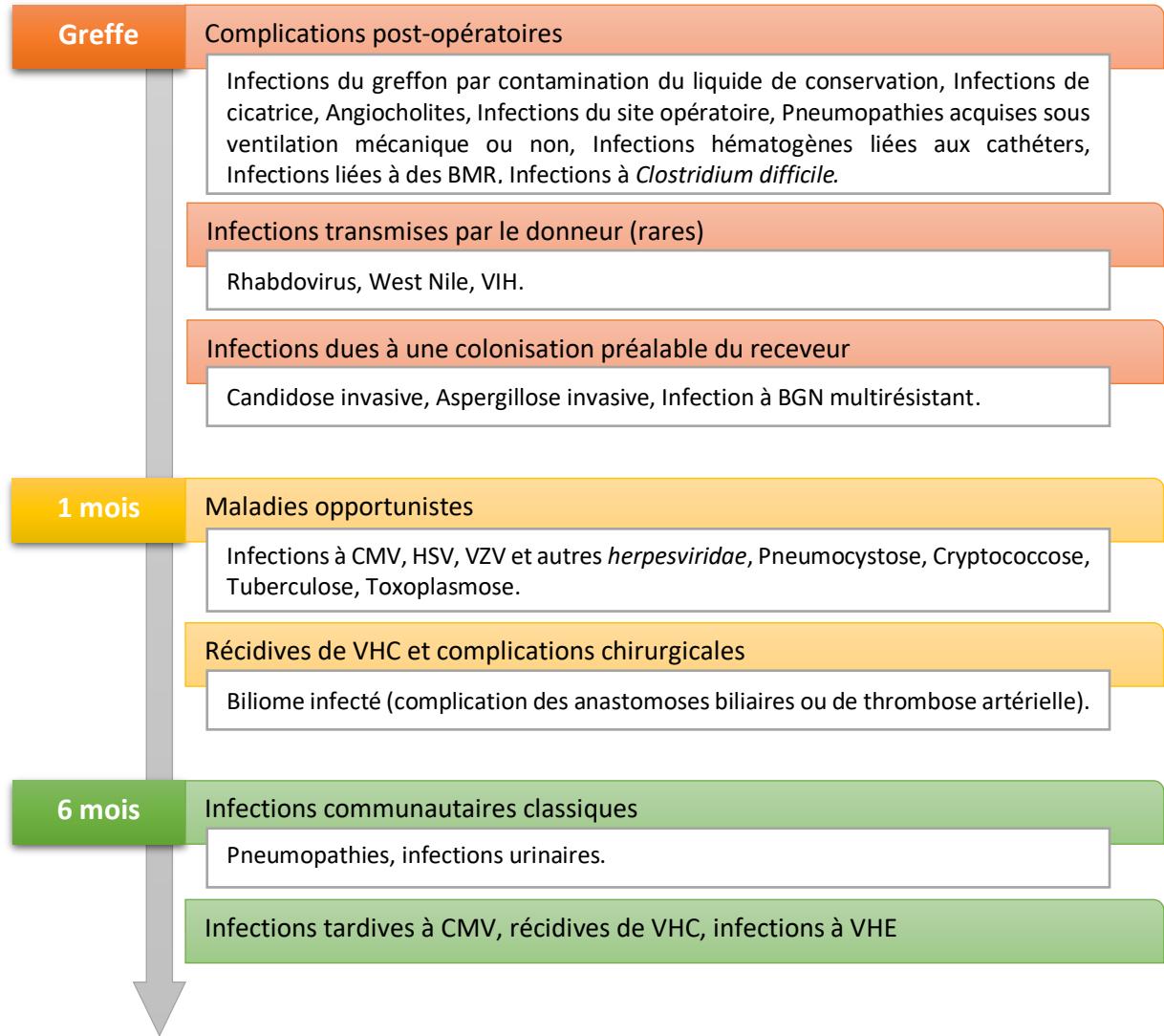


Figure 8 : Chronologie des typologies de complications infectieuses chez le patient transplanté hépatique (BMR : Bactérie Multi-Résistante, VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine, BGN : Bacille Gram Négative, HSV : Herpes Simplex Virus, VZV : Varicelle Zona Virus, VHE : Virus de l'Hépatite E).

a. Les infections intra-abdominales

Les infections intra-abdominales représentent la majorité des infections bactériennes localisées (30 à 50% des patients transplantés). Elles regroupent notamment les péritonites, les abcès péri et intra-hépatiques et les infections biliaires (37,38). Les infections abdominales doublent le risque de mortalité toutes causes confondues chez le patient transplanté et augmentent notamment le risque de rejet (39% vs 7%) et de retransplantation (38). Elles sont favorisées par la présence d'une ascite pré-TH, la dialyse post-greffe ou une complication chirurgicale post-opératoire (37). D'autres facteurs de risque tels que les thromboses ou les sténoses artérielles sont également impliquées (38).

b. Les infections du site opératoire

Les infections du site opératoire concernent 10% des patients. Ce sont une des causes d'infections les plus fréquentes dans le premier mois post-TH. Elles sont favorisées chez les patients nécessitant de nombreuses transfusions durant la procédure chirurgicale ou pour lesquels l'intervention est plus longue et/ou complexe (38). Les infections du site opératoire ne sont cependant pas associées à une augmentation significative de la mortalité (38).

c. Les infections hématogènes

Dans l'année post-greffe, 30% des receveurs développent une infection hématogène, même si celles-ci peuvent survenir à tout âge après la transplantation. L'incidence diminue avec le temps, de 39% dans les 10 premiers jours jusqu'à 16% à 12 mois de la greffe. La mortalité décroît également avec le délai d'apparition post-TH. Une infection hématogène survenant dans le premier mois après la greffe est associée à une réduction de la survie à un an de la greffe (40). 93% des infections documentées sont d'origine bactériennes, dont une majorité sont des BGN, essentiellement représentées par *Escherichia coli* (figure 9). Elles sont d'origine intra-abdominale dans 28% des cas (37,38). Ces infections sont significativement associées à la reprise chirurgicale, à la retransplantation et aux complications biliaires (38,40).

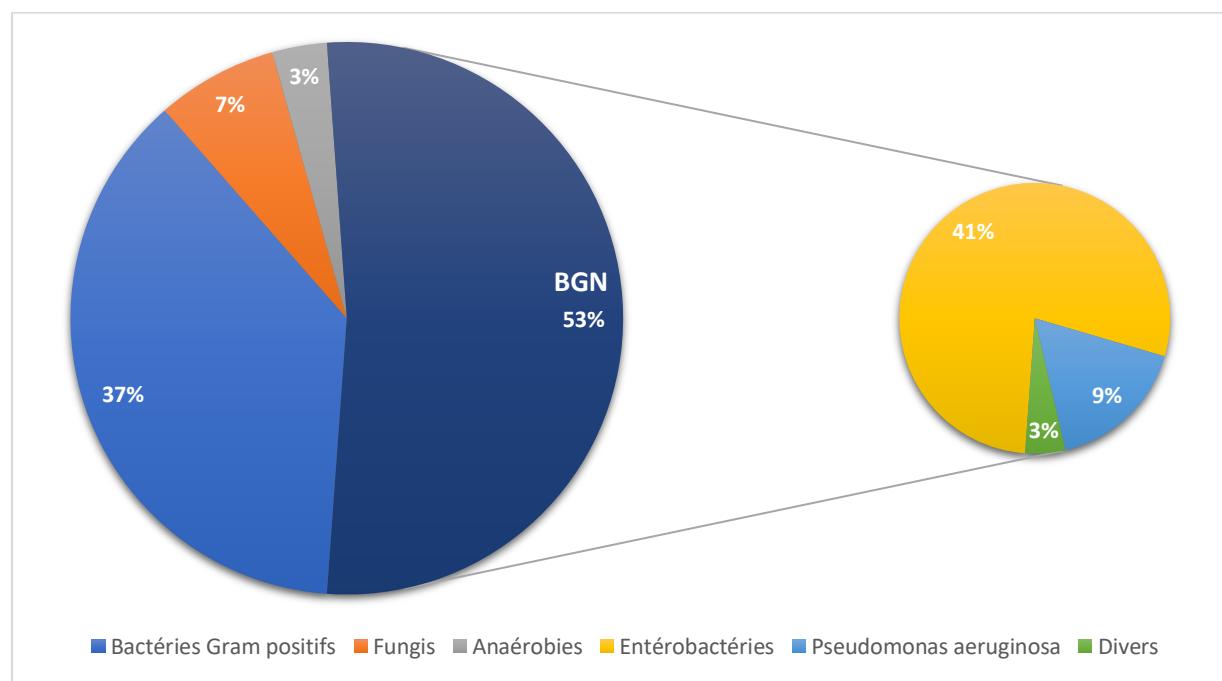


Figure 9 : Agents infectieux en causes dans les infections hématogènes du patient transplanté hépatique (40).

La première porte d'entrée retrouvée est intra-abdominale (27,7%) (figure 10). Elle est naturellement facilitée par la chirurgie lourde abdominale, et probablement sous-estimée et comptabilisée dans les infections sans porte d'entrée identifiée (26,6%). Cela est lié à l'antibiothérapie à large spectre initiée précocement rendant les explorations étiologiques difficiles (40).

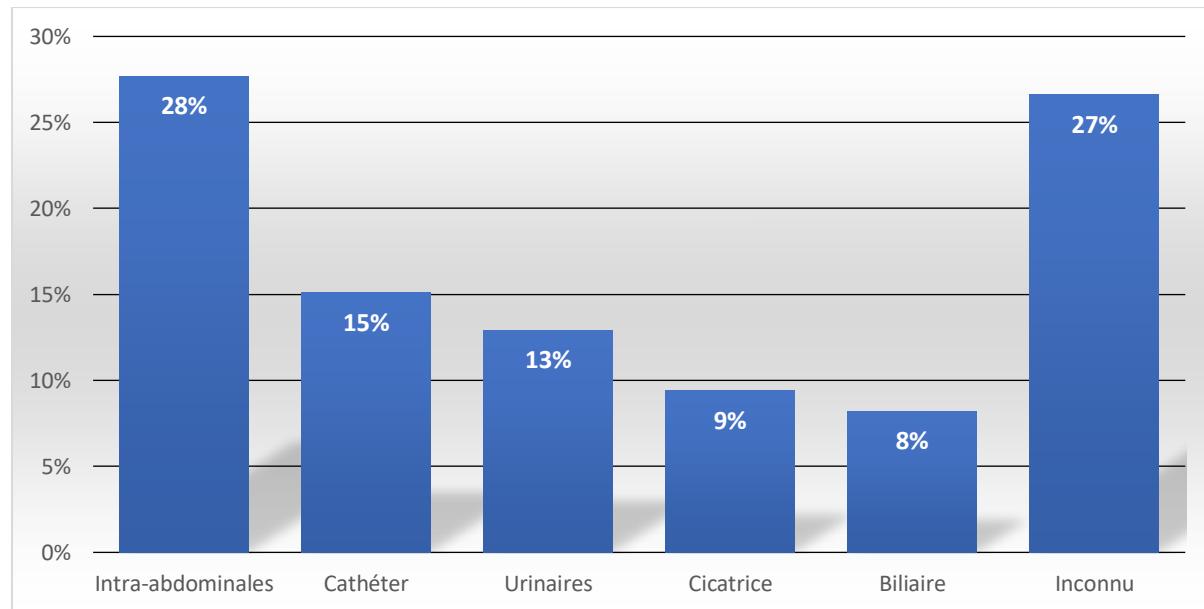


Figure 10 : Portes d'entrée des infections hématogènes post-transplantation hépatique (40).

Par rapport aux autres greffes d'organes solides, les patients transplantés hépatiques présentent un taux de mortalité supérieur lié aux infections hématogènes à bactéries gram négatif (38).

La prise en charge de ces infections passe généralement par une antibiothérapie à large spectre, associée ou non à un traitement antifongique, en attendant l'identification du germe en cause. Elle est secondairement relayée par une thérapeutique antiinfectieuse ciblée. Il est nécessaire d'adapter celles-ci à l'état du patient (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses etc.).

d. La tuberculose

En 1998, Singh et al. détaillent une grande variabilité de l'incidence de la tuberculose chez les patients transplantés, allant de 0,35 à 15% selon le pays (41). En 2012, Holty et al. montre que la tuberculose maladie survient chez environ 1% des patients transplantés hépatiques (42).

Plus récemment, une étude rétrospective menée par Bosch et *al.* aux Hospices Civils de Lyon, sur leur cohorte de patients transplantés hépatiques, retrouve une incidence bien plus faible de 4,5/100 000 patients/an soit 0,6% de leurs patients (43).

La maladie tuberculeuse survient pour 60 à 80% dans la première année post-transplantation avec un délai médian à 4 mois. Elle correspond dans la majorité des cas à une réactivation d'une tuberculose latente et plus rarement à une transmission par le donneur ou une contamination post-transplantation (37,41,42). On observe une plus grande fréquence de tuberculose extra-pulmonaire (67% des cas) par rapport à la population non-greffée, dont 27% avec une atteinte de plusieurs organes. Le risque de décès est multiplié par 4 par rapport à la population générale (37).

Les infections tuberculeuses sont particulièrement difficiles à prendre en charge chez le patient transplanté hépatique. Les recommandations chez le sujet immunocompétent formulent une quadrithérapie à base de rifampicine, ethambutol, isoniazide et pyrazinamide (44). Chez le patient transplanté, la rifampicine par son effet inducateur enzymatique du CYP3A4 induit un effondrement des concentrations sériques en anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) (45). Un schéma alternatif remplaçant la rifampicine par la rifabutine peut être proposé, cette dernière exerçant une moindre influence sur le CYP3A4. L'isoniazide et le pyrazinamide peuvent présenter une toxicité hépatique importante pouvant nécessiter leur arrêt en cas de survenue d'une hépatite lors du traitement (46,47). Enfin, en cas d'impossibilité à conduire un tel schéma, le recours à d'autres classes antibiotiques comme les fluoroquinolones est possible (37).

Malgré son effet inducateur puissant du cytochrome CYP450 3A4, la rifampicine reste un antibiotique de choix dans le traitement de la tuberculose ainsi que dans certaines infections bactériennes. Elle reste donc utilisable en association avec les immunosuppresseurs mais nécessite certaines précautions. Il faudra réaliser des dosages de tacrolémie ou de ciclosporinémie rapprochés au moment de l'introduction et de l'arrêt du traitement. Ceux-ci sont nécessaires à l'adaptation thérapeutique des traitements par anticalcineurines. L'induction enzymatique apparaît presque immédiatement après l'introduction de la rifampicine et persiste 8 jours après l'arrêt du traitement. Il est donc important de tenir compte de cette cinétique dans les adaptations de posologie des anticalcineurines (48).

e. Le cytomégalovirus

Le Cytomégalovirus présente une séroprévalence importante chez l'homme allant de 45 à 100%. Après la primo-infection, il persiste dans les cellules hépatiques durant une phase de latence. Ce phénomène mène à des réactivations chez les patients immunodéprimés.

Le statut sérologique D+/R- (donneur positif au CMV et receveur négatif) est le seul facteur de risque identifié associé à l'infection tardive au CMV chez le patient transplanté (49). En l'absence de prophylaxie, la maladie à CMV représente 18% à 29% d'incidence et jusqu'à 65% chez les patients présentant un statut sérologique D+/R- (37). La maladie à CMV survient en général après l'arrêt de la prophylaxie et est fortement associée à une augmentation de la mortalité dans l'année qui suit la TH (49).

Chez le patient immunodéprimé, l'infection par le CMV peut notamment mener à une hépatite à CMV (38,39). Celle-ci a été observée chez 2,1% des patients transplantés hépatiques avec une incidence accrue chez les patients CMV négatifs avant la transplantation (50). L'apparition d'une maladie tardive à CMV augmente également le risque de décès à 1 an (37).

En outre, l'infection par le CMV entraîne une modification de la réponse immunitaire par une production excessive d'IL-10 (interleukine-10, inhibiteur du système immunitaire). Elle est donc potentiellement responsable d'une susceptibilité accrue aux autres infections (38,39). Cela se remarque particulièrement dans l'étude de Limaye et *al.*, qui retrouve une mortalité liée aux infections (bactériennes et fongiques) associées à l'infection au CMV, mais pas de mortalité directement imputable au virus (49).

La prise en charge du CMV post-transplantation est donc une des clefs du succès de la greffe. La prophylaxie par valganciclovir permet de réduire l'incidence de la maladie à CMV à moins de 10% chez les patients R+ et moins de 30% chez les patients D+/R-, ainsi que les décès imputables (37). Elle est instaurée chez tous les patients greffés D+/R- et maintenue jusqu'à 3 mois post-transplantation à la posologie de 450mg matin et soir (avec adaptation à la fonction rénale si besoin). Pour les autres patients, une surveillance de la charge virale du CMV est suffisante.

En cas de nouvelle infection ou de récidive, un traitement préemptif est instauré dès la première détection de l'ADN (acide désoxyribonucléique) du CMV. Il est réalisé à la même posologie que la prophylaxie sur une durée de 3 mois avec un contrôle régulier de la charge virale (37). Un traitement curatif peut être proposé dans les formes graves d'hépatite à CMV, reposant sur l'utilisation du ganciclovir par voie intraveineuse à la posologie de 5 mg/kg ou du valganciclovir 900mg par voie orale toutes les 12h, à adapter à la fonction rénale (38,51). Le ganciclovir et le valganciclovir, en plus de leur activité contre le CMV, permettent également une large couverture sur les autres virus tels que les HSV, Epstein-Barr Virus (EBV), VZV ou Human Herpes Virus (HHV) 6/7 (39).

Le valganciclovir et le ganciclovir présentent une toxicité hématologique devant être systématiquement prise en compte dans le suivi du patient. Devant le risque de tératogénicité, les patients doivent également utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement, et ce jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement pour les femmes, et 90 jours pour les hommes (52,53).

f. Le virus de l'Hépatite B

La réPLICATION du VHB est facilement contrôlée. La prévention de la récidive du VHB ou de la transmission du donneur au receveur fait appel à l'association d'immunoglobulines anti-VHB associées aux analogues nucléosidiques anti-VHB (entécavir et tenofovir). Ce schéma permet un plus faible taux de récidive qu'avec l'association immunoglobulines anti-VHB + lamivudine (1,0% vs 6,1%) et une infection par le donneur inférieur à 10% (32,37). Une prophylaxie par entécavir seul peut être utilisée pour prévenir la récidive de la maladie à distance de la transplantation (32).

g. Le virus de l'Hépatite C

Le VHC était historiquement une problématique majeure dans le suivi des patients transplantés hépatiques. L'ensemble des patients transplantés hépatiques développeront une infection du greffon si l'ARN (acide ribonucléique) viral est détectable au moment de la transplantation et jusqu'à 50% des transplantés feront une récidive même si l'ARN est indétectable au moment de la transplantation. Une cirrhose survient chez 20 à 50% des patients présentant une récidive dans les 5 ans, et 40% font une cirrhose décompensée dans l'année suivant le diagnostic nécessitant une retransplantation (37).

L'utilisation des inhibiteurs de protéase du VHC (bocéprévir, télaprévir ...) permettait d'obtenir une réponse virologique complète et précoce chez 70% des patients. Cependant, leur utilisation était limitée par leur effet inhibiteur du CYP450 3A4 interagissant avec les anticalcineurines (37).

Depuis quelques années, le recours aux nouveaux anti-viraux directs anti-VHC, donne des résultats très encourageants dans la population générale et remplacent les anciens schémas anti-viraux (37). Chez les patients transplantés, la thérapeutique sera systématiquement discutée en RCP d'un centre d'expert. On favorisera une thérapie antivirale sans ribavirine et n'interagissant pas avec les médicaments immunosuppresseurs. En effet, la ribavirine peut occasionner une dysfonction hépatique imposant son arrêt. Elle présente également un potentiel carcinogène, ce qui déconseille son utilisation chez les patients transplantés à la suite d'une étiologie cancéreuse (54). Deux stratégies ont été évaluées chez les patients transplantés et permettent une réponse virologique soutenue après 12 semaines de traitement à base de sofosbuvir + velpatasvir ou glecaprevir + pibrentasvir (18,30,55).

Après un traitement correctement conduit, une recherche quantitative de l'ARN viral à 12 semaines de l'arrêt du traitement est réalisée. Si la charge virale est indétectable, le patient est considéré en réponse virologique soutenue. Chez le patient transplanté, au contraire du patient sans facteur de risque hépatique, il est recommandé de poursuivre le suivi par la réalisation périodique d'une charge virale du VHC (55).

h. La pneumocystose

Le risque de survenue d'une pneumocystose post-transplantation varie de 3 à 11% selon les centres, et est associée à une mortalité supérieure à 50%. Le cotrimoxazole, utilisé en prophylaxie, a nettement contribué à la diminution de l'incidence de la pneumocystose parmi les patients transplantés (37,38). Il est administré *per os* à posologie préventive de 400mg par jour ou de 800mg tous les 2 jours (avec une adaptation à la fonction rénale si nécessaire). Grâce à son large spectre, il offre également une couverture contre la toxoplasmose, certaines *Listeria sp.* ainsi que diverses autres bactéries. En cas de pneumocystose avérée, il est administré par voie intraveineuse à la posologie de 120mg/kg/j répartie en 3 à 4 administrations par jour, adaptée à la fonction rénale (56–58).

Bien que rares aux posologies préventives, il s'agit d'un traitement pouvant occasionner divers effets indésirables potentiellement graves. Chez le patient transplanté, une attention particulière sera accordée à la photosensibilité, la toxicité hématologique, la néphrotoxicité ainsi qu'au risque de réaction allergique.

L'atovaquone et le pentacarinat sont des alternatives au cotrimoxazole en cas de contre-indication. Ils présentent cependant une moins bonne efficacité prophylactique.

i. Les infections fongiques

Par rapport aux autres types de greffes, le risque d'infections fongiques invasives (IFI) est supérieur après une transplantation hépatique. Historiquement, l'incidence était comprise entre 20 et 50%. Elle a été fortement diminuée avec l'utilisation d'une prophylaxie antifongique pour atteindre 4 à 10% selon les études (37).

La grande majorité des IFI post-transplantation hépatique correspond à des candidoses invasives (50 à 90% des IFI), associées à une mortalité supérieure à 75% (37,38,40). Dans l'étude menée par Bert et al. sur les infections hémato-gènes, les *Candida sp.* retrouvées étaient pour plus de la moitié autres que des *Candida albicans* (40). Ces IFI surviennent le plus souvent dans les 3 premiers mois suivant la transplantation et sont favorisées par une colonisation préalable du tractus digestif, la transplantation hépatique en elle-même permettant la translocation fongique (37,38).

Le traitement des candidoses invasives repose initialement sur l'administration d'échinocandines (caspofungine, mycafungine, anidulafungine). Celles-ci peuvent être par la suite remplacées par le fluconazole si la souche fongique est sensible et en l'absence de facteurs de risque (59). Une attention particulière devra être portée en cas de traitement par le fluconazole, en lien avec son activité inhibitrice du CYP 450 3A4 diminuant le métabolisme des anticalcineurines (60).

Les aspergilloses invasives (AI) ne représentent que 10% des IFI et surviennent dans les 2 à 6 semaines suivant la transplantation. Elles sont favorisées par la retransplantation et le recours à la dialyse post-TH. Les formes tardives sont également associées à l'infection à CMV. L'aspergillose pulmonaire est l'entité la plus fréquemment retrouvée, cependant l'AI est disséminée à un ou plusieurs organes extra-pulmonaires dans 50% des cas (37,38).

Le traitement des AI reposait historiquement sur le voriconazole et plus récemment l'isavuconazole. Ces derniers, inhibiteurs puissants du CYP450 3A4, altèrent le métabolisme des anticalcineurines. Il est donc nécessaire de montrer leurs concentrations sanguines de façon rapprochée (37,61,62).

E. Les complications Oncologique

Depuis plusieurs années, les cas de cancers *de novo* post-transplantation sont en augmentation avec une incidence allant de 3 à 26%, significativement supérieure à la population générale. Elles sont, avec les pathologies cardiovasculaires, les deux principales causes de décès, et accroissent plus fortement leur incidence (36).

L'immunosuppression au long cours diminue les défenses naturelles contre les cellules tumorales. Elle est donc directement impliquée dans ce phénomène. Il a également été suggéré un effet carcinologique direct des immunosuppresseurs. Cependant, toutes les études ne s'accordent pas sur ce point. Plusieurs études (rétrospectives) ont suggéré un effet dose dépendant de l'apparition de cancer post-TH (36).

Depuis peu, plusieurs études mettent en évidence l'implication du tabac dans la survenue *de novo* de cancers chez les patients transplantés hépatiques. Plusieurs études montrent également qu'une consommation abusive d'alcool pré-transplantation est associé à un surrisque de développer un cancer post-TH (32,36).

a. Les cancers cutanés

Les cancers cutanés sont les cancers *de novo* les plus fréquents dans les suites d'une transplantation, tous organes confondus. Après une transplantation hépatique, le risque de développer un cancer cutané est de 0,9 à 3,2% vs. 0,02% dans la population générale (32,36). Le délai diagnostic moyen de cancer cutané post-transplantation hépatique s'étend de 19,4 à 50,2 mois selon les études (36). Les principaux facteurs de risque au développement *de novo* d'un cancer cutané post-TH sont le temps cumulé d'exposition au soleil, le nombre de brûlures solaires (2nd degré) et le fait d'être roux. Les patients traités par ciclosporine développent également un cancer cutané plus rapidement que les patients traités par tacrolimus (36).

Le Sarcome de Kaposi est une conséquence de l'infection par le HHV-8. Il s'agit d'une affection cutanée touchant essentiellement les extrémités. La transplantation d'organe solide expose à un risque 500 fois plus élevé de développer ce type de sarcome que la population générale (36). Chez les patients transplantés hépatiques, l'incidence varie de 0,14 à 2,8% (36). L'apparition de cette maladie est directement liée au degré d'immunodépression et les lésions régressent si cette immunodépression est suspendue (36).

b. Les lymphoproliférations

Les syndromes lymphoprolifératifs (SLP) représentent la 2^{ème} cause de cancers la plus fréquente chez les patients après TH. L'incidence varie de 0,9 à 2,6% contre 0,03% dans la population générale. Le diagnostic est posé dans la 3^{ème} année post-TH (36). La survenue d'un SLP post-TH est associée à une mortalité allant de 40 à 60% (39).

Les facteurs de risque chez ces patients sont multiples. Naturellement, l'immunosuppression induite médicalement favorise le risque de développement d'une affection lymphoproliférative. Plus spécifiquement, les médicaments causant une suppression de l'activité des lymphocytes T comme les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) ou les anti-thymocytes présentent ce risque. En revanche, les médicaments ne possédant pas cette activité, comme le mycophénolate ou les anticorps monoclonaux anti-IL2, n'ont pas montré de corrélation avec l'apparition d'un SLP (36).

Parmi les causes virales, on notera l'EBV, le CMV et le VHC. A court terme l'EBV, exerce une action lytique sur les lymphocytes B lors de sa réplication, s'ajoutant à l'immunodépression médicamenteuse. A long terme, il s'intègre dans le génome des lymphocytes B, accentuant le risque de SLP (36). De la même façon, la séroconversion CMV post-transplantation expose à un risque 4 à 6 fois plus élevé de développer ce type d'affection (36). Le VHC représente également ce risque par l'activation du gène Bcl-2 anti-apoptotique (36).

Dans la première année post-TH, on observe majoritairement des lymphoproliférations des lymphocytes B CD20. Par opposition, les SLP tardifs concernent les lymphocytes T, natural killer ou blastiques. Ces derniers sont de mauvais pronostic et indépendants de l'infection par l'EBV (39).

c. Les cancers colorectaux

L'incidence des cancer colorectaux semble plus fréquente parmi les patients transplantés hépatiques (jusqu'à 0,6%) que dans la population générale (0,05%), soit 12 fois plus de risque chez les patients transplantés (36). Les cancers colorectaux chez les patients transplantés sont diagnostiqués chez des patients plus jeunes (54 vs 72 ans) et présentent un pronostic plus défavorable avec une diminution de l'espérance de vie de 5 ans (36). Il a été démontré qu'une coloscopie 3 ans post-transplantation permettait de réduire la mortalité chez les patients greffés avec un dépistage précoce des lésions précancéreuses (36).

Parmi les facteurs de risque, la RCH est connue chez les patients transplantés hépatiques pour favoriser la survenue d'un cancer colorectal, avec une incidence de 7,9% vs 0,1% chez les patients transplantés hépatiques sans rectocolite hémorragique (36).

d. Les cancers oropharyngés

L'incidence des cancers oropharyngés chez les patients transplantés hépatiques est également plus élevée que dans la population générale (0,1 à 2% vs 0,01%). Plusieurs études montrent que la survenue d'un cancer oropharyngé est jusqu'à 25,5 fois plus fréquente chez les patients transplantés pour une maladie d'origine alcoolique (36). Certaines études suggèrent que le tabac représenterait également un facteur de risque de développer un cancer oropharyngé. Cette dernière notion est cependant atténuée par la fréquente poly-intoxication éthylotabagique ne permettant pas de conclure sur l'intoxication tabagique seule (36).

e. Les cancers pulmonaires

L'incidence du cancer pulmonaire est plus élevée chez le patient transplanté hépatique que dans la population générale (jusqu'à 1,2% vs 0,06%) (36). L'étude conduite par Jimenez et *al.* conclut que les patients transplantés suite à une pathologie éthylique sont plus à risque de développer un cancer pulmonaire que les autres (4,3 vs 0,7%). Ils ont également démontré que les cancers pulmonaires *de novo* sont diagnostiqués à des stades plus avancés dans cette population et sont associés à un pronostic plus défavorable (36).

f. Les cancers gynécologiques

Il apparaît que l'incidence des cancers génitaux augmente dans la population transplanté hépatique par rapport à la population générale (0,2 à 0,7% vs 0,1% dans le cancer du sein, jusqu'à 1,5% vs 0,008 à 0,02% dans les autres localisations) (36). Il semblerait cependant, que le suivi renforcé post-transplantation permette le diagnostic précoce des cancers gynécologiques à un stade localisé non métastatique. Cela s'accompagne alors d'un pronostic favorable (36).

g. Les cancers génito-urinaires

L'incidence des cancers génito-urinaires non prostatiques est augmentée chez les patients transplantés hépatiques par rapport à la population générale (jusqu'à 0,4% vs 0,03%). En revanche, celle des cancers prostatiques est comparable dans les 2 populations (jusqu'à 0,3% vs 0,2%) (36).

F. L'insuffisance rénale

Au moment de la transplantation, 20 à 25% des patients présentent un débit de filtration glomérulaire (DFG) $\leq 30 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë varie de 17 à 94% après la transplantation et une insuffisance rénale sévère nécessitant la mise en place d'une technique d'épuration extra-rénale est associée à un surrisque de mortalité post-transplantation. Cette insuffisance rénale aiguë est majoritairement une complication de la chirurgie. Après la transplantation, l'insuffisance rénale modérée présente une incidence cumulée de 36 à 57% et l'insuffisance rénale sévère allant de 4,5 à 25%. La principale cause d'insuffisance rénale chronique post-transplantation est le traitement par anticalcineurines (31).

4. Prise en charge médicamenteuse spécifique post-transplantation hépatique : les immunosuppresseurs

A. Schéma d'immunodépression global chez le patient transplanté hépatique

La TH, comme tous les types de transplantation, présente un risque immunologique de rejet aigu et chronique de l'organe greffé. Le recours aux médicaments immunosuppresseurs, et la bonne gestion de ces derniers, sont donc cruciaux en prévention de ce risque. Les règles d'immunosuppression doivent être adaptées à chaque patient en tenant compte de l'indication, du risque de rejet, des comorbidités et des effets indésirables. Pour cette raison, il existe une certaine variabilité dans les protocoles des différents centres de transplantation (31,63).

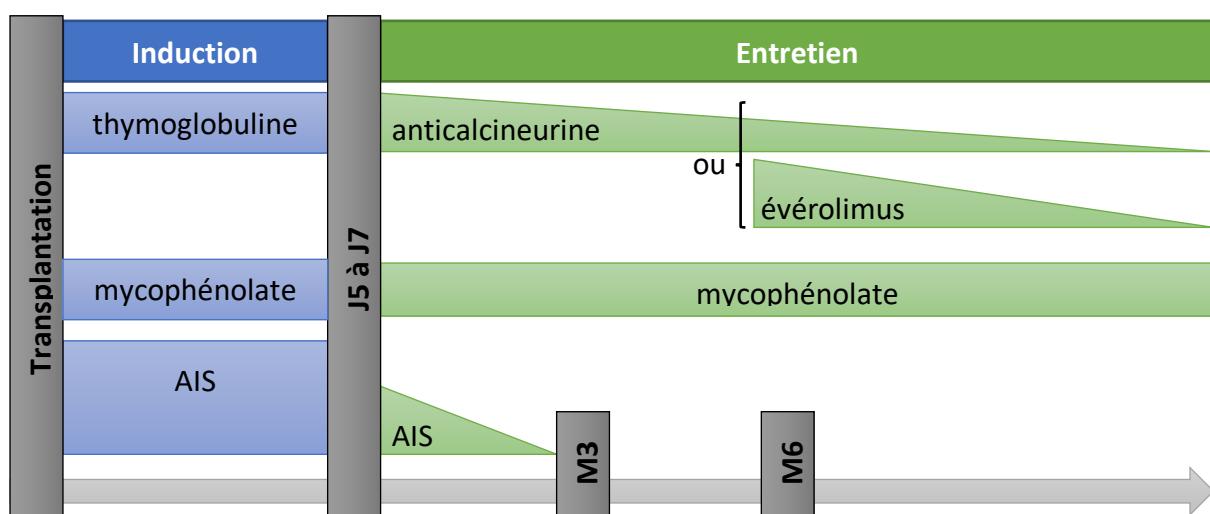


Figure 11 : Chronologie générale du traitement immunosuppresseur post-greffe hépatique.

Dans la majorité des TH, après la phase d'induction de l'immunosuppression, une trithérapie est instaurée comprenant un anticalcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), du mycophénolate ou acide mycophénolique et un AIS. Secondairement, l'immunosuppression sera généralement assurée par une bithérapie conservant le mycophénolate ou acide mécophénolique associé à un anticalcineurine ou un inhibiteur de mTOR (évérolimus) (figure 11) (31).

B. Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation hépatique

a. Le tacrolimus

Le tacrolimus est l'anticalcineurine le plus fréquemment prescrit pour l'immunosuppression du patient transplanté hépatique. Il s'agit d'un médicament à MTE avec une faible absorption intestinale (25%). Cette dernière présente de plus une grande variabilité interindividuelle (de 5 à 90% selon les individus) (32). Il est donc nécessaire de réaliser un monitorage de la tacrolémie résiduelle et des administrations à intervalles réguliers stricts. Le tacrolimus est généralement instauré dès que la prise orale est possible après la transplantation et suit un schéma posologique adapté à la tacrolémie. Il existe cependant une forme injectable permettant son instauration dès la phase d'induction. Les objectifs de tacrolémie sont importants en post-greffe immédiate puis décroissent au cours du temps (31,64,65).

Il existe différentes formulations *per os* sur le marché dont des spécialités à libération immédiate (LI) nécessitant une administration biquotidienne et des spécialités à libération prolongée (LP) avec une administration quotidienne unique. Au titre de son statut de médicament à MTE, la substitution est déconseillée. A l'initiation du traitement, on favorise une forme LI permettant un monitorage plus rapproché et une plus grande réactivité dans l'adaptation posologique. A distance de la greffe, on pourra proposer la poursuite par une forme LP. Cette modification améliore le confort du patient et favorise son observance.

Le tacrolimus subit des modifications d'absorption avec la prise de nourriture. Il est donc recommandé de le prendre à jeun (64,65).

Il s'associe à une iatrogénie quasi constante. Comme tous les immunosuppresseurs, il favorise la survenue d'infections et de pathologies tumorales. A forte posologie (à l'instauration et en cas de surdosage), il induit également des tremblements des mains pouvant s'avérer très invalidants pour le patient ainsi qu'une toxicité rénale importante. Il est également connu pour être, entre autres, hypertensif, hyperkaliémiant, pourvoyeur de troubles du sommeil et de l'humeur (64,65).

b. La ciclosporine

La ciclosporine est le second anticalcineurine prescrit chez le patient greffé. Comme le tacrolimus, il est préférentiellement instauré dès que la prise *per os* est possible. Il existe cependant une forme injectable permettant son instauration directement après la greffe. Il s'agit également d'un médicament à MTE nécessitant un monitorage de la ciclosporinémie. Celle-ci peut être réalisée soit juste avant la prise du médicament (concentration résiduelle) soit 2 heures après la prise (concentration au pic) à la discrédition du centre de référence du patient. Contrairement au tacrolimus, il n'existe qu'une seule forme orale de ciclosporine nécessitant une administration biquotidienne à intervalles réguliers de 12h. En revanche, son absorption n'est pas influencée par l'alimentation et il peut donc être pris à jeun ou durant le repas sans distinction (65).

La ciclosporine serait incriminée dans le développement de certaines tumeurs, notamment cutanées. Le patient greffé des suites d'un CHC ou à risque de pathologie tumorale (antécédents personnels ou familiaux) sera donc plus favorablement mis sous tacrolimus (36).

La ciclosporine est également responsable d'une iatrogénie importante. Elle favorisera, entre autres, la survenue d'infections et de pathologies tumorales, d'hypertension, d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie, d'hirsutisme etc. (65).

c. L'acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est un inhibiteur sélectif de la synthèse *de novo* de la guanine. Il induit un effet cytostatique important sur les lymphocytes B et T ne disposant pas d'autres voies métaboliques pour la synthèse des bases puriques (66).

Il est systématiquement associé à un inhibiteur de la calcineurine en post-transplantation. Il nécessite une administration biquotidienne. La posologie initiale est identique pour tous les patients et ne nécessite pas de monitorage quotidien. Par la suite, elle peut être adaptée selon le profil de tolérance du patient. L'administration est indépendante de la prise de nourriture et peut donc se faire en même temps que le tacrolimus ou la ciclosporine (31,66).

Tout comme les anticalcineurines, l'acide mycophénolique sensibilise à la survenue des pathologies infectieuses et tumorales. Il est également responsable d'atteintes parfois sévères des 3 lignées sanguines individuellement ou simultanément. En cas de survenue d'un évènement indésirable sévère, le traitement doit être suspendu ou bien la posologie diminuée. Il sera repris avec prudence à posologie réduite après l'épisode aigu. Il s'agit de plus d'un médicament tératogène majeur nécessitant, à son instauration, un test de grossesse négatif et un accord de soins signé par la patiente en âge de procréer, ainsi que l'utilisation de mesures contraceptives efficaces (66).

d. L'évérolimus

A distance de la transplantation, la thérapeutique immunosuppressive peut évoluer avec le remplacement de l'anticalcineurine par l'évérolimus. Il n'est cependant jamais instauré dans les 3 mois suivant la transplantation dans la mesure où il induit un retard de la cicatrisation. Pour cette même raison, il doit être suspendu en amont d'un acte invasif, et relayé par le tacrolimus ou la ciclosporine. Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR bloquant le cycle cellulaire et donc la réplication des lymphocytes T. C'est également un médicament à MTE nécessitant le monitorage de l'évérolémie résiduelle (67).

A terme, l'intérêt d'un changement d'immunosupresseur pour l'évérolimus tient de ses moindres effets indésirables ainsi que de ses propriétés anti-néoplasiques. Il pourra donc être proposé chez des patients présentant des effets indésirables importants sous anticalcineurine ou à fort risque de développer une maladie oncologique, comme les patients greffés des suites d'un CHC par exemple (31).

e. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les AIS ou corticoïdes sont utilisés en post-transplantation pour leurs propriétés immunsuppressives. Ils sont instaurés en post-greffe immédiate à forte posologie par voie intraveineuse, puis suivent généralement un schéma posologique dégressif. Si possible, l'objectif est l'arrêt de la corticothérapie à des délais variables selon l'indication de la transplantation et le risque de rejet. Il est plutôt court pour la transplantation hépatique liée à une cirrhose éthylique ou métabolique avec un arrêt possible dès 3 mois post-greffe (31). Dans les transplantations indiquées à la suite de pathologies biliaires (CBP ou CSP) ou autoimmune, le risque de rejet est nettement supérieur. Ainsi, les AIS seront généralement maintenus à vie dans ces indications (23,34).

Comme pour tous les immunsupresseurs, leur utilisation s'accompagne d'un risque iatrogène infectieux et cancéreux. Ils présentent également un nombre important d'effets indésirables. En post-greffe immédiat, ils induisent fréquemment un diabète cortico-induit, le plus souvent réversible à leur arrêt. Ils sont également en cause dans des troubles du métabolisme phospho-calcique, de l'équilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, augmentation de la natriurèse), du métabolisme lipidique, ainsi que dans la survenue d'HTA. Ils sont donc particulièrement impliqués dans les complications métaboliques et cardiovasculaires (67).

C. Les interactions médicamenteuses et non médicamenteuses

Les médicaments immunsupresseurs sont tous des médicaments à MTE. Ils sont donc, par définition, particulièrement sensibles à l'observance du patient et aux interactions médicamenteuses et non médicamenteuses. Le tacrolimus et la ciclosporine sont notamment métabolisés par le cytochrome P450 3A4 largement impliqué dans de nombreuses interactions, ainsi que par la glycoprotéine-p (pg-p).

Au-delà de ces interactions pharmacocinétiques, il est important de conserver à l'idée que des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir, avec par exemple, l'additivité des toxicités rénales des anticalcineurines avec d'autres médicaments toxiques rénaux tels que le cotrimoxazole ou le valganciclovir, couramment utilisés en prophylaxie chez ces patients.

D. La place de la vaccination

La vaccination perd en efficacité chez le patient immunodéprimé, la complétion du schéma vaccinal du patient est donc recommandée en période pré-TH. En post-transplantation, les recommandations vaccinales doivent être adaptées devant le risque de sénescence accélérée de l'immunité vaccinale. Les vaccins vivants atténusés seront généralement contre-indiqués devant le risque de développement de la maladie vraie post-vaccinale chez le patient immunodéprimé. Pour les autres vaccinations, un délai de 6 mois après la greffe doit être observé, exception faite du vaccin contre la COVID-19 réalisable dès 3 mois post-TH (39).

5. Prise en charge non médicamenteuse post-transplantation hépatique

Afin de diminuer le risque de survenue des complications post-transplantation, le patient doit observer un certain nombre de règles hygiéno-diététiques après la greffe en plus de son traitement médicamenteux. Il doit, de plus, conserver en permanence avec lui : sa carte de greffé mentionnant son statut de transplanté hépatique ainsi que les coordonnées du centre de greffe, sa dernière ordonnance en date ainsi que 24h de traitement médicamenteux afin d'éviter toute rupture de traitement.

A. L'arrêt du tabac

Le tabac est le premier facteur de risque de développer un cancer (toutes localisations confondues) chez le patient immunodéprimé (36). Il s'agit également d'un facteur de risque cardio-vasculaire évitable, favorisant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, de coronaropathies, d'hypertension etc. (68). Par ailleurs, le tabac diminue la capacité cicatricielle du patient (69). Or, celle-ci est primordiale, la chirurgie de la transplantation hépatique laissant une cicatrice abdominale profonde et fragile.

B. La prévention du risque infectieux

Comme vu précédemment, le patient transplanté hépatique est sujet à de nombreux risques infectieux. Certaines mesures hygiéno-diététiques permettent de limiter ce risque. Le lavage des mains avant et après la préparation du repas, après une activité de bricolage, ou de jardinage doit être systématique. En cas de blessure, le patient réalisera une désinfection rigoureuse de la plaie. Il devra éviter le contact rapproché avec des personnes présentant des symptômes infectieux.

Dans l'année suivant la greffe, le patient devra éviter de consommer tout aliment à risque de transmettre une infection invasive (*Listeria sp.*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Escherischia coli* ...) : charcuterie artisanale, viande et poisson crus, fruits de mer peu cuits, œufs crus, produits laitiers non pasteurisés. Il favorisera donc une cuisson à point des viandes et poissons et réalisera un lavage rigoureux des fruits et légumes.

Sur cette même période, il évitera de se baigner (piscines, eaux de ruisseau, lac et mer) pour prévenir l'infection de la cicatrice et, par continuité, de la zone chirurgicale.

En cas de contact avec un animal (animaux de compagnie notamment), le patient réalisera un lavage des mains et avant-bras. Une surveillance particulière devra être portée en cas de griffure ou morsure (même légère). Il sera alors nécessaire de réaliser une désinfection efficace de la blessure. En prévention de la toxoplasmose, les patients propriétaires de félins éviteront de changer la litière de l'animal. Cette action sera réalisée préférentiellement par une tierce personne, sinon par le patient avec l'application de règles strictes de protection (port de gants et masque).

C. La prévention du cancer cutané

L'exposition solaire est l'un des principaux facteurs de risque du cancer cutané. Il est d'autant plus important chez le patient immunodéprimé. Pour cela, le patient transplanté doit se protéger de l'exposition au soleil. Cela peut passer par différentes mesures selon les habitudes du patient. Dans l'idéal, il devra porter des vêtements couvrants et un chapeau. Il appliquera une protection solaire d'indice 50 minimum sur les zones du corps non couvertes. L'application sera répétée autant de fois que nécessaire.

Il est également recommandé pour le patient transplanté hépatique de consulter un dermatologue annuellement pour le dépistage des cancers cutanés (32).

D. La protection de la cicatrice

L'acte chirurgical de TH nécessite la section de la ceinture abdominale, laissant une cicatrice étendue et profonde. Le risque d'éventration post-transplantation est donc important, notamment dans les premiers mois. Le patient doit porter une ceinture de renfort abdominale de façon permanente le premier mois suivant la greffe. Par la suite, en cas de bonne cicatrisation et sur avis médical, cette protection peut être levée la nuit pour les 2 mois suivants.

Il devra également éviter la sollicitation des muscles abdominaux. Le port de charges excédant 3 kg sera donc proscrit les 3 premiers mois suivant la transplantation.

6. Un enjeu de santé publique

Les patients en attente de transplantation et transplantés représentent une population d'intérêt particulier. En effet, les greffons sont une ressource rare et précieuse, actuellement insuffisamment disponible pour répondre à l'ensemble des besoins. Il est donc indispensable de favoriser le bon déroulement de la période post-transplantation sur le court et le long terme. Devant cette population présentant une importante morbi-mortalité, les différents acteurs de santé ont développé des compétences centrées sur les besoins de ces patients. Depuis quelques années, facilitée par l'apparition des programmes d'ETP, la coopération interprofessionnels s'est renforcée, ayant toujours pour objectif l'amélioration du parcours patient et de sa qualité de vie.

Il était jusqu'alors difficile d'instaurer un suivi médical et paramédical continu permettant la prévention et la prise en charge de l'ensemble des complications pouvant survenir chez ces patients. La nouvelle gradation des activités ambulatoires, réglementant les consultations pluridisciplinaires et leur tarification, facilite le développement d'un tel suivi.

III. Mise en place des consultations pluridisciplinaires

1. Introduction

A. Intégration du pharmacien dans l'équipe soignante

Comme exposé précédemment, au cours des années, le pharmacien hospitalier s'est intégré progressivement et profondément dans le parcours de soins du patient. Les nouvelles missions de pharmacie clinique représentent une plus-value clinique, économique et organisationnelle. Elles permettent d'améliorer la prise en charge médicamenteuse du patient tout en réduisant les évènements indésirables liés aux thérapeutiques (70).

Cette évolution, depuis longtemps portées par la SFPC, est également soutenues par l'Ordre national des pharmaciens, qui publie en octobre 2018 une note de synthèse sur le développement de la pharmacie clinique en France (71) : « la pharmacie clinique doit se pratiquer et se développer tant à l'officine qu'à l'hôpital. Elle permet à chaque étape du parcours de soins, la prise en charge thérapeutique globale des patients par rapport aux produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) ». Cette note de synthèse met en lumière l'importante coopération inter-professionnels de santé nécessaire à l'exercice de la pharmacie clinique. Le parcours de soins nécessite effectivement l'intervention de nombreux professionnels de santé, médicaux et paramédicaux centrés sur l'intérêt du patient. Une coopération solide entre tous ces acteurs est donc indispensable pour le partage d'informations. A terme, cette coopération vise l'optimisation de la prise en charge et la minimisation des risques pour le patient. Récemment, le pharmacien a renforcé sa place au sein de ces équipes soignantes par l'exercice de la pharmacie clinique « au lit du patient ».

La coopération pluriprofessionnelle est depuis longtemps reconnue et appliquée par les médecins, avec l'orientation du patient vers un médecin spécialiste à la suite d'une consultation de médecine générale, la prise d'un avis médical spécialisé à l'hôpital ou encore la mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires. Le pharmacien progresse naturellement à ce même titre comme acteur de soin central auprès du patient en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants (8).

B. Problématiques liées à la transplantation hépatique

Dans le contexte d'augmentation des nouveaux inscrits sur la liste de greffe hépatique associée à une stagnation du nombre de greffons disponibles, il est important de mettre en place des actions pour améliorer la morbi-mortalité post-transplantation et diminuer le recours à la retransplantation. L'amélioration des techniques chirurgicales, d'anesthésie et de gestion de l'immunosuppression ont permis cela dans la période post-TH immédiate. Les consultations pluridisciplinaires doivent poursuivre cette action sur le long terme (30,32). Pour cela, nous avons identifié les principales complications post-TH ainsi que leurs facteurs de risque évitables (figure 12).



Figure 12 : Principaux sujets d'amélioration dans le suivi et l'accompagnement du patient transplanté hépatique.

a. L'adhésion thérapeutique

La faible adhésion thérapeutique des patients à leur traitement est largement reconnue. Les patients transplantés ne font pas exception avec une adhésion allant de 50 à 80% selon les études, à laquelle se rajoutent les défauts d'observance des règles hygiéno-diététiques. Ce défaut d'adhésion majeure s'observe également chez les patients connaissant l'importance de leur médication pour prévenir le rejet du greffon. Il peut se manifester sous différentes formes intentionnelles ou non : oubli de prises, erreur de posologie, défaut dans l'heure de prise (32,33,72). L'inobservance augmente au cours du temps et serait impliquée dans le décès d'un patient transplanté hépatique sur 10 ainsi que dans 1/3 des retransplantations (32,33).

L'acutisation de l'inobservance est également une préoccupation majeure et décrite depuis longtemps. Contrairement au bénéfice de la routine qui pourrait faciliter l'adhésion thérapeutique, il a été démontré que celle-ci décroît au cours du temps. Seulement 7% des patients transplantés cardiaques témoignaient d'une facilité pour appliquer les recommandations médicales à 1 an de la greffe contre 26% à 2 mois. Par opposition, 80% patients rapportent des difficultés à appliquer ces recommandations à 1 an de la transplantation contre 41% à 2 mois (73).

Les causes de l'inobservance sont complexes et multiples. Elles regroupent des facteurs sociodémographiques, liés au vécu du patient, au traitement en lui-même ainsi qu'à l'équipe médicale accompagnant le patient. Ils participent particulièrement à la représentation que le patient a de son traitement. Une forte préoccupation quant aux effets indésirables réels ou nocebos des médicaments participent activement à la faible adhésion thérapeutique (32,33).

Il a également été montré que les patients transplantés hépatiques présentent une altération de la mémoire, probablement en conséquence des épisodes d'encéphalopathie hépatique pré-transplantation. Même si cette fonction s'améliore un an post-transplantation, elle reste inférieure à celle de la population normale. Il a été suggéré que cette altération pourrait favoriser l'inobservance. Néanmoins, il s'avère que cette altération est en faveur d'une meilleure observance (33).

b. Les interactions médicamenteuses et non médicamenteuses

Comme vu précédemment, les immunosuppresseurs et plus particulièrement les anticalcineurines sont des médicaments à MTE, sujet à de nombreuses interactions médicamenteuses et non médicamenteuses (32). Afin de conserver l'équilibre de leurs concentrations sériques et donc le rapport bénéfice-risque de ce traitement, il est nécessaire d'identifier et corriger ces interactions.

Les interactions avec le cytochrome P450 3A4 sont particulièrement importantes et nombreuses. De plus, le patient devra également être éduqué vis-à-vis des risques d'interactions d'origine non médicamenteuses. Le pamplemousse ou le millepertuis (sous toutes leurs formes) sont, par exemple, respectivement des inhibiteur et inducteur puissants du cytochrome P450 3A4, justifiant leur éviction.

c. L'adaptation des posologies et la gestion des effets indésirables

Historiquement, une des principales sources d'intérêts pour la gestion des effets indésirables et de la posologie des immunosuppresseurs vient de la toxicité rénale des anticalcineurines. La diminution des objectifs de tacrolémie et ciclosporinémie à particulièrement permis de réduire cette toxicité (32).

Il est important d'accompagner le patient dans la prévention et le traitement de ces nombreux effets indésirables. Pour se faire, l'équilibre du traitement immunosuppresseur doit être adapté entre une immunosuppression suffisante pour garantir le succès de la greffe et la minimisation des posologies visant à réduire l'impact des effets indésirables sur le patient. Il est également nécessaire de tenir compte du terrain du patient dans cette optique. Les patients transplantés suite à une pathologie métabolique sont, par exemple, plus à risque de développer des complications rénales, métaboliques et cardiovasculaires (18,31–33).

Une attention particulière est également accordée au risque de cancer cutané et à l'exposition solaire (30,32).

d. La lutte contre le risque cardiovasculaire

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes chez le patient-TH. La prévention du risque cardiovasculaire représente un des axes majeurs d'action dans l'amélioration de la morbi-mortalité sur le long terme. Il est particulièrement pertinent d'encourager le patient à adopter des habitudes de vie protectrices telles que la pratique d'une activité physique adaptée, le contrôle des apports hydrosodés ainsi que l'éviction du tabac et de l'alcool (32).

e. L'éviction des substances toxiques et le suivi des règles hygiéno-diététiques

Le suivi des règles hygiéno-diététiques est primordial à plusieurs niveaux. L'équilibre alimentaire permet notamment de prévenir le patient contre les facteurs de risque cardiovasculaires et la prise de poids après la greffe (18,32). De plus, la première année, les complications infectieuses sont fréquentes, il est donc nécessaire d'observer des règles plus drastiques afin d'éviter les risques de contamination par l'alimentation.

La consommation éthylique est également une problématique impliquée dans diverses complications (récidive, cancérologique ...). Jusqu'à 50% des patients transplantés des suites d'une cirrhose alcoolique présentent une rechute. Il est donc nécessaire de les accompagner dans la conservation de leur sevrage (18).

L'obtention d'un sevrage tabagique serait idéale. En effet, même s'il n'est pas directement impliqué dans la pathologie initiale, le tabac représente un facteur de risque à plusieurs égards. En premier lieu, il diminue la cicatrisation, indispensable dans la période post-transplantation, puis il favorise la survenue de pathologies cardiovasculaires et cancéreuses.

C. Etat des lieux autour de la transplantation hépatique au CHRU de Tours

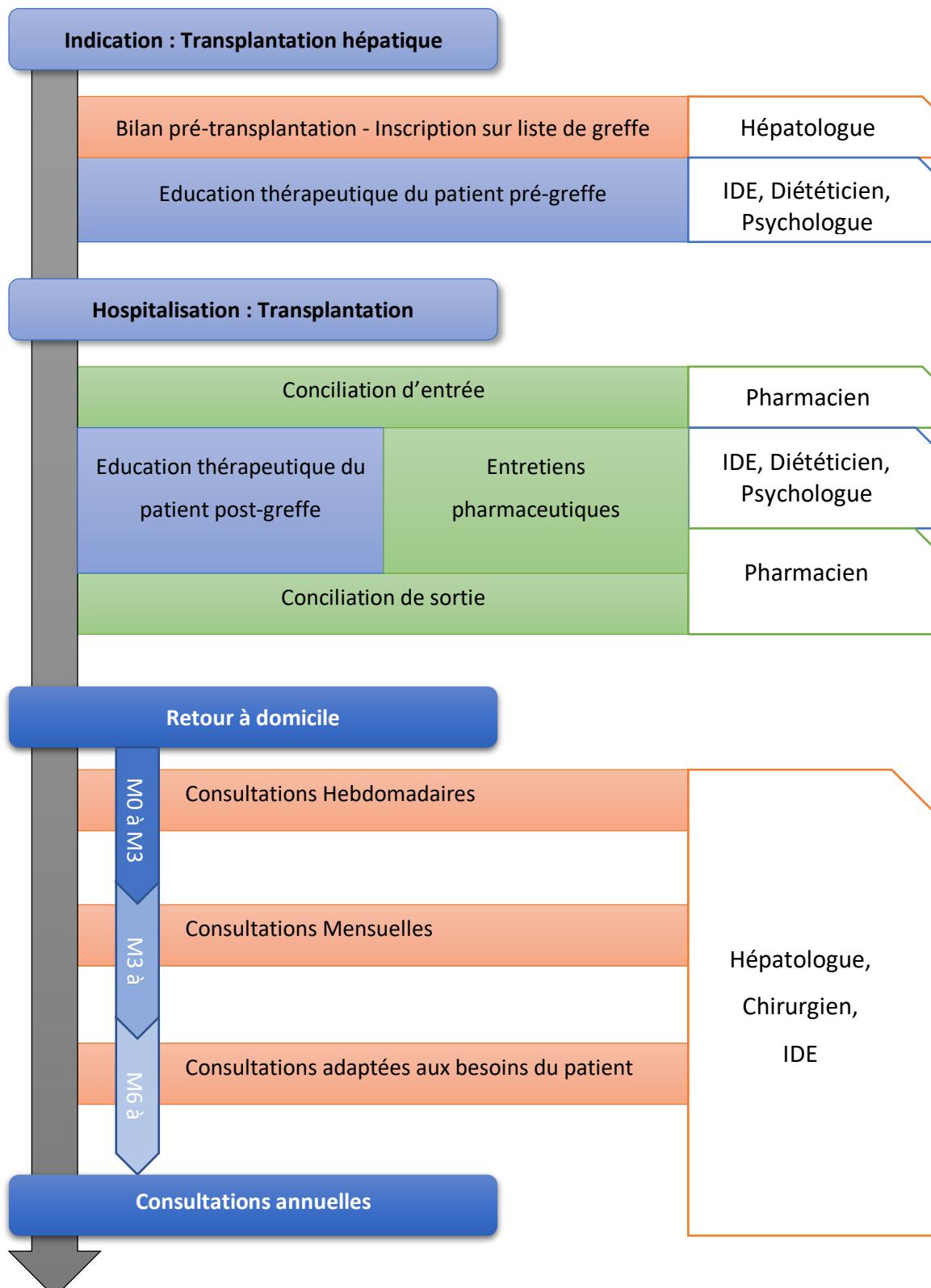


Figure 13 : Parcours patient du transplanté hépatique au CHRU de Tours.

Le CHRU de Tours assure les transplantations hépatiques d'un large bassin de population. Celui-ci regroupe les patients suivis par le CHRU de Tours, le CHU de Caen, le CH d'Orléans, le CHU de Poitiers et le CHU de Limoges. En moyenne, ce sont 100 patients par an qui bénéficient d'une TH au CHRU de Tours. Près de 60% d'entre eux proviennent du CHRU de Tours, qui assure alors leur suivi pérenne. Les patients en provenance de Limoges sont suivis dans leur centre immédiatement après la sortie d'hospitalisation. Les autres patients sont suivis les 3 premiers mois post-transplantation au CHRU de Tours puis dans leur centre de provenance.

a. Avant la transplantation

Lorsque l'indication de la transplantation hépatique est retenue, un bilan pré-transplantation est réalisé. En l'absence de contre-indication identifiée, le patient est alors inscrit sur la liste de greffe.

En parallèle, si cela est possible, le patient bénéficie d'un programme d'éducation thérapeutique débutant avant la transplantation : le « Programme d'Éducation Thérapeutique des Patients inscrits sur la liste d'attente d'une transplantation hépatique et jusqu'à un an après la greffe du foie », intitulé « Un pas à la foie », déclaré auprès de l'ARS Centre Val de Loire et coordonné par le Pr E. Salamé (figure 13). Ce programme aborde différentes thématiques permettant de préparer le patient aux suites de la transplantation et pose les bases de son adhésion au projet de soin :

- ✓ Améliorer la compréhension de la maladie et du projet thérapeutique,
- ✓ Amorcer et accompagner des changements de comportements,
- ✓ Favoriser l'observance thérapeutique,
- ✓ Soutenir et accompagner le patient et son entourage en fonction de l'évolution de son état de santé.

Ces différentes thématiques permettent de sensibiliser le patient aux mécanismes physiopathologiques de sa maladie, aux complications et difficultés liées à la transplantation, ainsi qu'aux clefs de la réussite de la transplantation.

Afin d'évaluer au mieux les besoins du patient et de définir le programme éducatif, un diagnostic éducatif est réalisé. Le patient est alors accompagné par les IDE de l'équipe de greffe hépatique, le psychologue et le diététicien. Après la réalisation de ce programme, une évaluation des connaissances du patient est réalisée. Celle-ci permet d'objectiver l'accomplissement du programme éducatif et le faire évoluer au cours du temps, personnalisé aux besoins et aux attentes du patient.

b. Lors de l'hospitalisation pour transplantation hépatique

La période post-transplantation immédiate est particulièrement critique. Le patient vient de subir une chirurgie lourde, avec les risques et les complications qui l'accompagnent. Il débute également le traitement immunosuppresseur à forte posologie ainsi que sa prophylaxie anti-infectieuse. Il s'agit de la période durant laquelle le risque de complications est le plus fort.

Les premières actions menées visent à réduire le risque iatrogène. Le patient est hospitalisé en réanimation chirurgicale dans les suites de la chirurgie puis est transféré dès que possible dans le service de chirurgie digestive et transplantation hépatique. Il bénéficie d'un monitorage quotidien par l'équipe chirurgicale, médicale et pharmaceutique.

L'équipe pharmaceutique, au travers de plusieurs actions, met en place un plan pharmaceutique personnalisé pour le patient. Il débute par une conciliation d'entrée systématique, dès l'admission du patient dans le service de chirurgie digestive. Celle-ci est réalisée par les externes en pharmacie, à l'aide d'un document Word® (Microsoft) préstructuré (Annexe 1). Ils implémentent ensuite la conciliation dans le dossier patient informatisé (DPI) Millennium® (Cerner), qui sera vérifiée et signée informatiquement par l'interne en pharmacie ou le pharmacien hospitalier directement dans le DPI. Cette étape est particulièrement importante pour disposer du traitement exhaustif du patient avant son hospitalisation. Sur cette base, le traitement du patient est alors adapté en fonction de la prescription de ses médicaments immunosuppresseurs.

Au décours de son hospitalisation, le patient poursuit ou initie le programme d'éducation thérapeutique en collaboration avec l'équipe éducative, constituée des IDE de l'équipe de greffe, du diététicien et du psychologue. S'il a bénéficié d'une éducation thérapeutique pré-TH, une évaluation des connaissances du patient est réalisée avant la réalisation du diagnostic éducatif. Cette étape est nécessaire pour actualiser le programme éducatif du patient à ses nouveaux besoins post-TH.

En collaboration avec l'équipe d'éducation thérapeutique, le pharmacien réalise 3 entretiens pharmaceutiques. Le premier est réalisé au plus tôt, dès que le patient est apte à recevoir et assimiler les informations transmises, le 2^{ème} survient deux jours plus tard, et le dernier est réalisé le jour de sa sortie. Ils ont pour objectif de renforcer ou fournir les informations utiles sur les traitements ainsi que sur les règles hygiéno-diététiques liées à la transplantation hépatique. Ils permettent également de s'assurer que le patient aura acquis les réflexes de sécurité nécessaires (exemple : appel des IDE de coordination en cas de fièvre) et sera autonome concernant son traitement à la sortie d'hospitalisation.

Le jour de la sortie, les externes en pharmacie réalisent la conciliation de sortie du patient à partir de son ordonnance de sortie et d'une trame préstructurée (Annexe 2). De la même façon que celle d'entrée, elle sera vérifiée et signée par l'interne en pharmacie ou le pharmacien dans le DPI. Elle est communiquée au pharmacien d'officine et au médecin traitant du patient par messagerie sécurisée ou fax. Elle est accompagnée du plan de prise et de l'ordonnance de sortie. L'ordonnance du patient après transplantation pouvant subir des modifications majeures, cette démarche renforce le lien hôpital-ville et favorise la bonne prise en charge du patient.

c. Post-transplantation

Après sa sortie d'hospitalisation, un suivi médical renforcé est réalisé avec des consultations médicales hebdomadaires les 3 premiers mois. Les consultations sont mensuelles les 3 mois suivant, puis tous les 2 ou 3 mois, jusqu'à la consultation de la date anniversaire de la greffe.

Actuellement, la réalisation de l'étude « GRePH » permet aux patients participant à l'étude de bénéficier de consultations pharmaceutiques par le pharmacien dédié au service de chirurgie digestive et transplantations hépatiques, en plus des consultations médicales. Elles sont réalisées à 1 mois, 3 mois et 1 an de la greffe. Lors de ces consultations, le pharmacien évalue la qualité de vie du patient et son adhésion à son traitement. Il réalise une enquête sur les effets indésirables potentiels connus ou non, sur l'automédication et les éventuelles interactions médicamenteuses. Il s'assure de la bonne compréhension de l'ordonnance par le patient. Si besoin, il réalise également un rappel sur les modalités de prises, effets indésirables, conduite à tenir en cas d'oubli... relatifs aux médicaments du patient, ainsi que sur les règles hygiéno-diététiques (74).

En amont, le pharmacien hospitalier échange avec le pharmacien officinal afin de recueillir les données nécessaires au bon déroulement de la consultation. Si nécessaire, il contactera de nouveau son homologue après la réalisation de la consultation afin de lui faire un retour sur cette dernière.

Un support permettant la réalisation de ces consultations a été élaboré (Annexe 3). Une fois complété, il est transmis au médecin assurant la consultation médicale et enregistré dans le dossier patient (75).

D. Objectif

Notre objectif est de mettre en place des consultations pluridisciplinaires en application de l'instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 pour les patients transplantés hépatiques au CHRU de Tours. Elles doivent permettre de regrouper et coordonner les consultations des différents professionnels.

Ce projet, au-delà de satisfaire un objectif médical de suivi renforcé des patients transplantés hépatiques, doit également présenter une viabilité économique et organisationnelle pour l'établissement, avec un bilan économique *a minima* neutre.

2. Matériel et méthode

A. Crédation d'un groupe de réflexion

Ce projet impliquant plusieurs professionnels de différentes spécialités médicales et paramédicales, un groupe de réflexion, constitué des principaux acteurs de ce projet, a été formé. Il a la charge de la rédaction de la fiche projet et de son exécution. Le projet étant porté par le pôle « digestif » du CHRU de Tours, la coordination a été confiée au Dr H. Barraud, médecin hépatologue, référente du suivi des patients transplantés hépatiques. Le groupe de réflexion était composé des représentants des pôles « digestif », « pharmacie », « radiologie », « psychiatrie » et « reconstruction loco-moteur » du CHRU.

B. Crédation de la fiche projet

La fiche projet (Annexe 4) a été complétée au cours des différents échanges du groupe de réflexion. Elle formalise l'organisation du projet, son impact et les retombées attendues pour l'établissement (Figure 14).

A. Construction des consultations pluridisciplinaires

a. Identification des besoins des patients

Les principales complications médicales rencontrées chez le patient transplanté hépatique, leurs causes reconnues ou potentielles, et leurs cinétiques de survenue, ont été identifiées au travers de retours d'expérience des différents professionnels participant actuellement au suivi des patients ainsi que par une revue de la littérature sur les plateformes Pubmed® et Cochrane Library®.

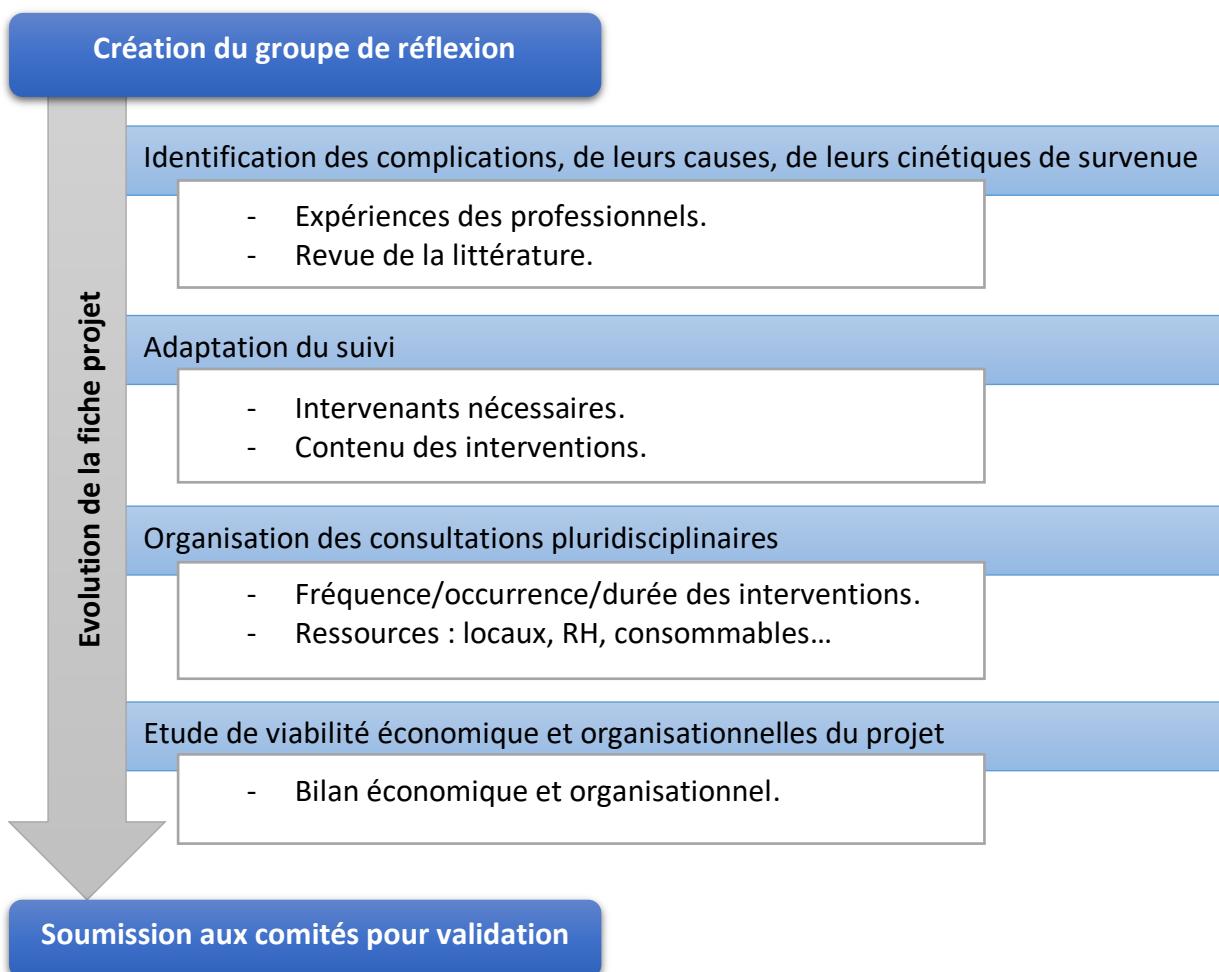


Figure 14 : Evolution de la réflexion sur la mise en place des consultations pluridisciplinaires au CHRU de Tours.

b. Choix des intervenants et construction de leurs consultations

Grâce à l'identification de ces problématiques, un bilan des interventions utiles au suivi de ces patients a été réalisée. Les professionnels médicaux et paramédicaux nécessaires ont ainsi été identifiés et intégrés dans les consultations.

Le contenu, ainsi que la programmation et la durée de leurs interventions, ont été organisés en réponse à ces différentes complications. Chaque professionnel a été associé à des actions de prévention et de dépistage de celles-ci.

Les consultations de pharmacie sont basées sur le modèle élaboré pour l'étude « GrePH ». Elles répondent aux bonnes pratiques de pharmacie clinique, ainsi qu'aux exigences liées aux entretiens pharmaceutiques, édités par la SFPC (76,77). Pour leur élaboration, le pharmacien avait identifié les sujets abordés lors des consultations médicales pouvant être assurés lors des consultations pharmaceutiques, ainsi que des thématiques pharmaceutiques non approfondies qui pouvaient venir les compléter. Il avait alors proposé une trame de consultations à l'équipe de coordination de transplantation. Cette dernière avait été validée par cette équipe avant le démarrage des consultations pharmaceutiques (75).

c. Traçabilité des consultations

Le CHRU de Tours assure le suivi des patients dans le DPI Millenium® (Cerner). Chaque intervenant réalisera son compte rendu dans ce dernier. De plus, une synthèse de sa consultation sera rédigée dans un document commun à tous les professionnels afin de faciliter la transmission inter-professionnels et la rédaction du compte-rendu d'hospitalisation par le médecin.

d. Crédit d'un planning-type des consultations pluridisciplinaires

Un planning-type, personnalisable, nécessaire à la programmation des consultations pluridisciplinaires a été réalisé. Celui-ci détaille la fréquence des consultations ainsi que la liste des professionnels intervenant à chacune d'entre-elles.

Les durées de chaque consultations, composante indispensable à la planification, ont été évaluée.

e. Identification des ressources nécessaires

Afin d'assurer l'activité selon le volume de consultations défini ainsi que la fréquence des consultations de chaque intervenant, l'ensemble des ressources nécessaire au projet (ressources humaines, matériel, en locaux *etc.*) a été décrit.

B. Evaluation économique

Afin de conduire une analyse économique exhaustive, l'ensemble des charges nécessaires à l'application de ce programme a été déterminé. Le calcul des coûts complets a ainsi été réalisé grâce à la méthode des sections homogènes (78). Les charges en personnel, les charges à caractère médical, les charges à caractère hôtelier, les charges d'investissement, d'amortissement et les charges exceptionnelles, ainsi que les autres coûts n'entrant dans aucune autre catégorie, ont été calculées.

Ces différentes charges ont ensuite été mises en balance avec les recettes attendues afin de calculer le bilan économique du projet.

C. Validation du projet

La fiche projet a alors été validée par l'ensemble des participants au groupe de réflexion. Après confirmation par le contrôleur de gestion du pôle « digestif », cette dernière a été soumise pour validation aux différentes instances nécessaires : notamment les bureaux de pôles concernés, la direction des finances de l'établissement, la commission médicale d'établissement (CME), et la direction de l'établissement.

3. Résultats

A. Choix des patients et fréquence des consultations pluridisciplinaires

Les consultations pluridisciplinaires seront réalisées pour chaque patient bénéficiant d'un suivi pérenne au CHRU de Tours. Elles s'organiseront mensuellement la première année puis à chaque date anniversaire de la greffe. Cela représente donc environ 60 nouveaux patients par an soit 720 consultations pluridisciplinaires auxquelles s'ajoutent les consultations anniversaires des 450 patients déjà suivis soit environ 1170 consultations par an.

B. Choix des intervenants

Un trio socle de professionnels interviendra à chaque consultation, accompagné d'intervenants ponctuels provenant de divers corps de métiers médicaux ou paramédicaux selon les besoins des patients.

a. Le trio socle : médecin – pharmacien – infirmier de transplantation

Le trio socle composé du médecin hépatologue coordonnant le suivi des patients transplantés hépatiques, du pharmacien clinicien et de l'infirmier de suivi du patient transplanté hépatique assurera un suivi rapproché. Il s'agit de 3 professionnels qui interviendront à chaque venue du patient et apporteront chacun leur expertise :



Médecin hépatologue

- Coordonne le suivi du patient.
- Assure la consultation médicale orientée par les problématiques identifiées par les autres professionnels.
- Rédige le compte-rendu d'hospitalisation.



Pharmacien clinicien

- Réalise le bilan médicamenteux en relation avec le Pharmacien Officinal.
- Évalue les éventuelles interactions (notamment en lien avec l'automédication).
- Recherche les effets indésirables liés au traitement.
- Évalue et renforce l'adhésion thérapeutique.



Infirmier de transplantation hépatique

- Réalise le bilan biologique de suivi des immunosuppresseurs.
- Réalise le bilan addiction (tabac, alcool, toxiques).
- Assure le suivi de la vaccination : initiation à M6.
- Coordonne les rendez-vous et fait le lien avec les IDEs de ville.

Figure 15 : Missions des intervenants du trio socle et conditions d'application.

Le rôle premier de ces trois intervenants sera d'assurer la sécurité de la prise en charge du patient transplanté au regard d'une prescription complexe chez un patient avec un lourd terrain pathologique (figure 15).

b. La consultation médicale

Le médecin hépatologue clôturera la consultation pluridisciplinaire. Sa consultation médicale sera guidée par les conclusions des différents intervenants qui le précèdent, ainsi que par les consultations précédentes. Cela lui permettra alors de cibler facilement les problématiques actuelles dans le suivi du patient (observance, nutrition, addiction, cliniques etc.).

Au terme de sa consultation, il aura la charge de rédiger le compte-rendu d'hospitalisation et les prescriptions pour le patient. Il pourra, à ce terme, orienter le patient vers des consultations spécialisées adaptées au contexte. Le patient TH doit par exemple réaliser une consultation annuelle chez un dermatologue pour le dépistage précoce du cancer cutané (32).

c. La consultation infirmière

L'infirmier réalisera la première consultation. Il prodiguerá les soins infirmiers nécessaires au patient (soin de la cicatrice, réfection de pansement, prise de sang, mesures du poids, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque etc.). Acteur central de la coordination du parcours patient, il réalisera un dépistage des différentes difficultés que rencontre le patient au quotidien (nutrition, psychologique, etc.). De façon adaptée au patient, il assurera également la coordination avec les professionnels de ville (infirmier à domicile, psychologue etc.).

A la consultation du 6^{ème} mois, il réalisera les rappels vaccinaux du patient. Cette étape est particulièrement importante pour s'assurer d'une couverture vaccinale optimale.

d. La consultation pharmaceutique

En amont de sa consultation, afin de la préparer, le pharmacien clinicien échangera avec le pharmacien officinal. Il récupérera ainsi l'exhaustivité de l'historique médicamenteux du patient, discutera de son adhésion au traitement et relèvera d'éventuelles difficultés rencontrées par le patient.

Le pharmacien sera alors en mesure de réaliser une expertise pharmaceutique détaillée complétée par les examens biologiques (dosages sanguins des immunosuppresseurs, ionogramme, bilan hépatique, numération formule sanguine ...) ainsi que le contexte clinique au moment de la consultation. Celle-ci contiendra l'évaluation des posologies, la pertinence et l'exhaustivité des indications, et la recherche d'interactions.

Dans un second temps, le pharmacien évaluera l'observance du patient au travers d'un entretien dirigé, basé sur les échelles BAASIS® (79) et EvalObs® (80). Il recensera les oubli et délais de prises médicamenteuses, ainsi que diverses situations comme un manque ponctuel de médicament. En cas d'inobservance avérée, le pharmacien en recherchera la cause. Il interrogera également le patient sur l'automédication.

Il s'intéressera également à la survenue d'effets indésirables médicamenteux. Le pharmacien interrogera le patient sur son ressenti depuis la dernière consultation par une question ouverte puis des interrogations plus ciblées liées à ses médicaments.

Afin de faciliter l'adhésion du patient, il devra également l'accompagner dans les transitions de ses traitements. Les adaptations de posologies, fréquentes en début de traitement, et la prise en charge de complications, engendrent de nombreuses modifications de prescription et donc des difficultés d'observance.

Enfin, à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L® (81), complété par l'échelle analogique EQ-5D VAS® (81), il réalisera une évaluation du ressenti du patient sur sa qualité de vie, accompagnée d'une enquête sur les causes potentielles. Il pourra également réaliser des rappels ciblés sur les thématiques abordées lors des entretiens pharmaceutiques.

Un retour sur la consultation pluridisciplinaire sera fait au pharmacien d'officine, en transmettant les conclusions de cette consultation. Le pharmacien d'officine sera alors

informé des modifications de traitement du patient ainsi que des difficultés qu'il rencontre permettant alors de le guider dans les conseils à réaliser au moment de sa dispensation.

L'ensemble de ces actions doit permettre de prévenir l'iatrogénie liée aux immunosuppresseurs et notamment les complications associées aux sous- ou surdosages : rejets, complications infectieuses, oncologiques et cardiovasculaires.

e. Les intervenants ponctuels

Les intervenants ponctuels complèteront le trio socle. Leurs interventions seront personnalisées selon les besoins des patients. Cependant, certains rendez-vous de dépistage ou de suivi seront systématiquement proposés (suivi diététique renforcé en post-greffe immédiat, dépistage précoce des complications psychologiques, suivi échographique du greffon).

Cette organisation permettra une prise en charge globale pour l'ensemble des complications pouvant survenir chez le patient transplanté, mais également personnalisée, évitant ainsi les interventions non pertinentes (figure 16).

Diététicien	Assure le suivi métabolique du patient (obésité, dénutrition, Syndrome métabolique). Lutte contre le surpoids, les dyslipidémies et le diabète.
	Consultation systématique les 3 premiers mois puis adapté aux besoins du patient.
Psychologue	Prend en charge l'anxiété, les troubles du sommeil, la dépression, le stress ... Consultation systématiquement proposée au patient pour le dépistage au 4ème mois, puis adapté aux besoins du patient.
Infirmier d'addictologie	Intervient au besoin selon l'identification d'une fragilité par les autres professionnels. Réalise un dépistage renforcé des rechutes et du transfert de dépendance.
	Réalise une aide au sevrage, peut mettre en contact avec des structures spécialisées.
Rhumatologue	Intervient en cas de gène musculosquelettique identifiée par les autres intervenants. Dépiste les fragilités osseuses et le risques de fractures.
	Met en place un traitement de conservation osseuses si nécessaire.
Professionnel spécialisé d'APA	Intervient à quelques mois de la greffet pour mettre en place de l'activité physique adaptée (APA). Réalise une évaluation initiale : force, endurance, équilibre, souplesse.
	Met en place un accompagnement personnalisé d'amélioration de la condition physique puis mise en contact avec les structures de proximité.
Echographiste	Réalise le suivi par écho-doppler du greffon systématique à M6 et M12. Rendez-vous renforcés en cas de perturbation inexplicable du bilan hépatique. Réalise les mesures indirectes de la fibrose et de la stéatose annuelle systématique.

Figure 16 : Missions des intervenants ponctuels et conditions de mise en place de leurs interventions (APA : activité physique adaptée).

Les complications métaboliques, pourvoyeuses de risque cardiovasculaire, sont au cœur du suivi à long terme chez le patient transplanté. Le diététicien, déjà intégré dans le programme d'éducation thérapeutique des patients transplantés hépatiques, est indispensable lors des consultations pluridisciplinaires. Il est alors idéalement placé pour suivre l'état nutritif, conforter de bonnes habitudes alimentaires, et apporter des corrections si besoin. Sur le long terme, ses interventions seront réservées aux patients les plus à risque : patients transplantés à la suite d'une cirrhose dysmétabolique, patients présentant des complications métaboliques, ou patients avec des difficultés à observer les règles hygiéno-diététiques.

Le bénéfice d'une activité physique est important. Il participe à la gestion des facteurs de risque cardiovasculaires ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie du patient. Un programme d'activité physique adaptée est donc mis en place, confié à un professionnel spécialisé. Il pourra être accompagné d'un kinésithérapeute au besoin. Ce programme débutera à quelques mois de la greffe laissant un temps nécessaire à la cicatrisation.

Le psychologue, présent dans le programme d'éducation thérapeutique, interviendra également au cours des consultations. Son intervention sera systématiquement proposée, afin de réévaluer l'état psychologique du patient. A cette occasion, il pourra dépister précocement les troubles affectant non seulement la qualité de vie du patient, mais également son adhésion à l'ensemble des mesures prises en post-greffe. Il pourra également participer à la prise en charge addictologique des patients le nécessitant.

Les addictions, sources de multiples complications, dont cardiovasculaires, doivent être évitées chez le patient transplanté. Le maintien de l'abstinence post-transplantation sera favorisé par l'intervention d'un IDE d'addictologie. Au-delà de la prévention du risque de rechute de la consommation éthylique, il permettra également la prise en charge de l'intoxication tabagique et des transferts de dépendance (autres toxiques, jeux d'argent, nourriture...). Il interviendra essentiellement en cas de fragilité dépistée par les autres acteurs du suivi. Une intervention de dépistage systématique chez les patients les plus à risque est prévue au 5^{ème} mois.

Enfin, les thérapies immunosuppressives et notamment les corticoïdes peuvent occasionner une fragilité osseuse (30). Ce risque est exacerbé devant le vieillissement de la population ayant recours à la transplantation. Le rhumatologue pourra dépister et prendre en charge les complications osseuses et rhumatisantes invalidantes pour le patient. Le kinésithérapeute pourra compléter son action par la mobilisation du patient.

Le patient bénéficiera dans son suivi, d'échographies de contrôle systématiques à 6 mois, à 1 an, puis à chaque date anniversaire de la greffe.

C. Organisation des consultations pluridisciplinaires

a. Le planning des consultations pluridisciplinaires

Tableau II : Planning-type des consultations pluridisciplinaires dans l'année post-greffe.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
Médecin												
Pharmacien	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infirmier de transplantation												
Diététicien*	X	X	X			X			X			X
Psychologue*				X				X				X
IDE d'addictologie*					X						X	
Rhumatologue*						X				X		
IDE d'APA*				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Echographiste						X						X
<i>*Si besoin</i>												

Nous avons réalisé un planning de consultations pluridisciplinaires détaillant les différentes interventions réalisées lors du suivi du patient TH. Le trio socle est présent à chaque consultation, accompagné des intervenants ponctuels nécessaires aux différentes dates identifiées (tableau II). Ce planning personnalisable servira de base de travail pour la programmation des rendez-vous par la secrétaire médicale.

La programmation de la première consultation sera réalisée par l'IDE de coordination de greffe, en accord avec les problématiques personnelles du patient identifiées lors de l'éducation thérapeutique post-TH. La programmation des consultations suivantes sera réalisée par le médecin. Pour se faire, les intervenants devront préciser, dans leurs conclusions, à quel moment ils souhaitent revoir le patient en consultation. En plus de cette programmation, les intervenants ponctuels pourront être sollicités en urgence selon les besoins ressentis lors d'une consultation.

De cette façon, l'organisation du planning des consultations permettra une prise en charge personnalisée ainsi qu'une réactivité selon le degré d'urgence identifié.

b. La durée des consultations

Les durées de consultations ont été arbitrairement établies au regard de l'expérience de chaque professionnel. Ainsi, les consultations médicales, pharmaceutiques et d'IDE ont été fixées à 30 minutes ; celles du psychologue et du diététicien à 45 minutes. Chaque patient bénéficiera donc en moyenne de 2h30 de consultation.

La secrétaire médicale pourra, dès lors, accorder le planning des consultations avec les besoins des patients en s'assurant que chaque professionnel disposera d'un bureau pendant un temps suffisant pour assurer toutes ses consultations.

c. Le compte-rendu d'hospitalisation

Cette activité répondant à la définition d'une hospitalisation de jour, elle nécessite la rédaction d'un compte rendu d'hospitalisation. Celle-ci est sous la responsabilité du médecin coordonnant la consultation.

Au terme de son intervention, chaque professionnel rédigera un compte-rendu avec conclusion qu'il intégrera dans le dossier patient informatisé. Il sera identifié comme observation non médicale pour les professionnels non médicaux et comme observation médicale pour les professionnels médicaux.

La synthèse du compte-rendu sera également intégrée dans un document de consultation disposant d'un paragraphe identifiant chaque intervention réalisée (Annexe 5). Ce document sera alors transmis au professionnel suivant qui le complètera et le transmettra à son tour. Il permettra ainsi une transmission dynamique des informations à chaque professionnel intervenant lors de la consultation jusqu'au médecin hépatologue. Ce dernier pourra alors facilement rédiger le compte rendu d'hospitalisation intégrant les différentes conclusions qui lui seront transmises.

En plus de faciliter la transmission de l'information et renforcer les échanges interprofessionnels, cette organisation doit permettre la rédaction rapide du compte-rendu d'hospitalisation qui sera alors remis au patient dès sa sortie.

d. L'infrastructure

Afin d'assurer la confidentialité de chaque consultation, le patient sera accueilli dans un bureau individuel pour chaque entretien. Les locaux de consultations de chirurgie digestive endocrinienne et transplantation hépatique du CHRU, déjà aménagés, permettront l'accueil de cette activité. Ceux-ci sont composés d'une salle d'attente permettant l'accueil des patients, d'un secrétariat médical et de 4 bureaux médicaux à disposition des professionnels.

La venue du patient en consultation pluridisciplinaire donnant droit à une tarification équivalente à celle d'un hôpital de jour, il a été choisi de générer un identifiant externe patient (IEP ; n° de séjour) classant comme tel. Ainsi, le patient sera identifié par un IEP affilié à l'hôpital de jour d'hépato-gastro-entérologie, lui-même rattaché au pôle des pathologies digestives responsable de l'activité. Cela permettra non seulement de classer facilement l'activité et de réaliser la tarification, mais également de rattacher les recettes et les dépenses au pôle médical dont dépend l'activité.

D. Evaluation économique

Le calcul de la balance coût bénéfice a été fait en prenant en compte les recettes générées par cette activité (seule composante « bénéfice ») et les différents coûts engendrés : ressources humaines, matériels, consommables, locaux, entretien. Cette évaluation a été réalisée sur une durée de 3 ans, découpée en trois périodes de 1 an, en prenant en compte une augmentation de l'activité de 5% par an. Cette augmentation correspond essentiellement à l'allongement de la liste des patients greffés à plus d'un an de la greffe et bénéficiant d'une consultation annuelle.

a. Charges des ressources humaines

Tableau III : Charges des ressources humaines (EqTP : Equivalent Temps Plein ; PH : Praticien Hospitalier).

	Salaires 2021	Nombre d'EqTP	Année N	Année N+1	Année N+2
Personnel médical					
PH Hépatologue	130 868	1	130 868.00 €	130 868.00 €	130 868.00 €
PH Pharmacie	130 868	1	130 868.00 €	130 868.00 €	130 868.00 €
PH radiologue-échographiste	130 868	0.5	65 434.00 €	65 434.00 €	65 434.00 €
PH Rhumatologue	130 868	0.03	3 926.04 €	3 926.04 €	3 926.04 €
Personne paramédical					
IDE	64 312	1	64 312.00 €	64 312.00 €	64 312.00 €
Diététicien	57 182	0.65	37 168.30 €	37 168.30 €	37 168.30 €
Psychologue	63 790	0.5	31 895.00 €	31 895.00 €	31 895.00 €
IDE d'APA	64 312	1.2	77 174.40 €	77 174.40 €	77 174.40 €
IDE d'addictologie	64 312	1	64 312.00 €	64 312.00 €	64 312.00 €
Kinésithérapeute	65 530	0.25	16 382.50 €	16 382.50 €	16 382.50 €
Personne non médical					
Secrétaire	45 170	0.25	11 292.50 €	11 292.50 €	11 292.50 €
Total					
			633 632.74 €	633 632.74 €	633 632.74 €

Pour le calcul des charges en ressources humaines, le salaire en vigueur à l'année 2021 a été retenu comme base de travail. Les EqTP, ont été définis selon la fréquence estimée des interventions pour chaque professionnel ainsi que la durée moyenne d'une intervention au CHRU de Tours rapportée par chaque professionnel (tableau III).

b. Charges médicales et pharmaceutiques

Tableau IV : Charge des consommables (EFS : Etablissement Français du Sang).

	Nombre 2021	Coût unitaire	Année N	Année N+1	Année N+2
Charges des consommables					
Vaccins	510	5	2 550.00 €	2 677.50 €	2 811.38 €
Examens EFS	1170	28.57	33 426.90 €	35 098.25 €	36 853.16 €
Total			35 976.90 €	37 775.75 €	39 664.53 €

Les consommables envisagés dans les consultations pluridisciplinaires représentent une minorité des charges. Ils sont représentés par les vaccins dédiés à la vaccination annuelle ainsi que par les examens de suivi réalisés par l'établissement français du sang (EFS) à chaque consultation (tableau IV).

c. Charges hôtelières

S'agissant de consultations pluridisciplinaires venant en remplacement de consultations existantes, les charges hôtelières sont nulles pour cette activité.

d. Charges d'exploitation sur investissement

Tableau V : Charges d'exploitation sur investissement.

	Coût	Durée d'amortissement	Année N	Année N+1	Année N+2
Charges d'exploitation sur investissement					
Achat échographe	50000	7	7 142.86 €	7 142.86 €	7 142.86 €
Matériel informatique associé	1110	3	370.00 €	370.00 €	370.00 €
Total			7 512.86 €	7 512.86 €	7 512.86 €

La mise en place de ce programme a nécessité l'achat d'un échographe. Celui-ci sera amorti sur une période de 7 ans. Le matériel informatique nécessaire à son fonctionnement sera amorti sur 3 ans (tableau V).

e. Charges exceptionnelles

Tableau VI : Charges exceptionnelles.

	Année N	Année N+1	Année N+2
Charges exceptionnelles			
Frais financiers	582.74 €	582.74 €	582.74 €
Total	582.74 €	582.74 €	582.74 €

Les charges exceptionnelles dans ce projet sont uniquement liées au taux d'intérêt de l'achat d'un échographe. Celui-ci est de 2% amorti sur la même période de 7 ans (tableau VI).

f. Charges indirectes

Tableau VII : Evaluation des charges indirectes au CHRU de Tours.

	Année N	Année N+1	Année N+2
Charges indirectes			
15% des charges directes	101 655.79 €	101 925.61 €	102 208.93 €
Total	101 655.79 €	101 925.61 €	102 208.93 €

Les charges indirectes sont évaluées au CHRU de Tours à 15% du total des charges directes (ressources humaines, consommables, investissement, charges exceptionnelles) (tableau VII). Elles correspondent aux frais de gestion, nettoyage des locaux, promotion du CHU etc.

g. Perte d'activité

Tableau VIII : Perte d'activité sur les consultations médicales spécialisées.

	Coût	Nombre 2021	Année N	Année N+1	Année N+2
Perte d'activité					
Consultations médecin spécialiste	39.04	1170	45 676.80 €	47 960.64 €	50 358.67 €
Total			45 676.80 €	47 960.64 €	50 358.67 €

Les consultations pluridisciplinaires venant en remplacement des consultations historiques d'un médecin spécialiste, il est important de tenir compte de la perte de recettes liées à cette activité. Il y aura une diminution des recettes des consultations spécialisées à hauteur du nombre de consultations pluridisciplinaires soit 1170 la première année (tableau VIII).

h. Recettes

Tableau IX : Recettes générées par l'activité.

	Nombre année N	Tarification	Année N	Année N+1	Année N+2
Recettes					
GHS "plein"	1072	794 €	851 168.00 €	893 726.40 €	938 412.72 €
GHS "intermédiaire"	98	355 €	34 790.00 €	36 529.50 €	38 355.98 €
Total			885 958.00 €	930 255.90 €	976 768.70 €

Les recettes prises en compte sont exclusivement liées à la facturation de l'activité. Nous avons considéré qu'environ 15% des consultations ne nécessiteront pas l'intervention d'un 4^{ème} professionnel. Pour un total de 1170 consultations la première année, 1072 consultations donneront droit à une tarification selon un GHS « plein » facturé 794 € ; et 98 consultations selon un GHS « intermédiaire » facturé 355 € ; soit des recettes, la première année, équivalentes à 885 958 € (tableau IX).

i. Analyse économique

L'analyse des différents coûts et recettes générés par ce projet montre un bénéfice de 61 000 € soit 6,9 % des recettes la première année avec une augmentation prévue pour les années N+1 et N+2 jusqu'à 143 000 € (14,6 % des recettes).

4. Evaluation de l'activité

L'évaluation de l'activité globale passera par une étude médico-économique *a posteriori*, celle de l'activité des consultations pharmaceutiques reposera sur le suivi des divers indicateurs de pharmacie clinique. Dans un premier temps, la comptabilisation et le détail des interventions pharmaceutiques réalisées permettront d'évaluer l'impact direct du pharmacien et des principales problématiques identifiées, liées au traitement du patient. Secondeairement, un suivi des conseils dispensés au patient ainsi que des sollicitations des autres intervenants des consultations pluridisciplinaires seront intéressant à l'évaluation de l'intégration du pharmacien dans un parcours de soins coopératif. Finalement, il sera pertinent de poursuivre l'évaluation du ressenti par le patient sur sa qualité de vie déjà réalisée dans l'étude « GRePH ».

IV. Discussion - Conclusion

Les patients transplantés ont déjà témoigné de leur intérêt et de leurs attentes concernant les programmes d'ETP pluridisciplinaires. Il en ressort une satisfaction globale cependant teintée par une demande d'espacement des interventions. Les patients étaient également demandeurs d'un approfondissement de certaines thématiques comme la gestion du diabète qui paraissent pertinente sur le long terme (82). La réalisation des consultations pluridisciplinaires permettrait de répondre à ces attentes. Elles pourraient constituer la prolongation du programme d'ETP, demandé par les patients, au travers d'un suivi personnalisé.

Ce travail de thèse constitue un des premiers retours d'expérience sur la mise en place de telles consultations pluridisciplinaires avec implication du pharmacien clinicien d'une part, et d'autre part, dans la mise en place de consultations pharmaceutiques dans le suivi des patients transplantés. Il s'agit à notre connaissance d'une des premières applications de l'instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 impliquant le pharmacien clinicien. Ce projet se rapproche particulièrement du programme « PETRA » développé au CHU de Grenoble pour le suivi des patients greffés rénaux (83). Celui-ci propose un suivi pluridisciplinaire pouvant faire intervenir le néphrologue, le chirurgien, le pharmacien, l'IDE de coordination, le psychologue, le diététicien, le biologiste ou l'IDE de pratique avancée. Les consultations pharmaceutiques y sont moins fréquentes, réalisées aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois. Pour le suivi des patients transplantés hépatiques, l'intégration, en plus, d'un IDE d'addictologie est inévitable. La fréquence des consultations est également sensiblement différente : pour disposer d'une forte réactivité sur la période la plus à risque, les consultations pluridisciplinaires se tiendront mensuellement l'année suivant la greffe.

La construction des consultations pharmaceutiques, réalisées dans ce travail de thèse, est également particulièrement similaire à celle proposée par la société française de pharmacie oncologique pour les chimiothérapies orales (84). Ces dernières années, les consultations pharmaceutiques se sont particulièrement développées dans le domaine oncologique (85–87). Le programme « METEOR », développé au CHU de Rennes pour l’instauration des chimiothérapies orales (85), illustre bien cette activité. Il regroupe l’intervention d’au moins 3 professionnels sur une hospitalisation de jour. Les professionnels nécessaires sont identifiés par l’oncologue lors de la consultation d’annonce. Peuvent alors intervenir : le pharmacien, l’assistant social, le psychologue, le podologue, le diététicien, l’IDE spécialisé dans la prise en charge de la douleur ou le kinésithérapeute. L’oncologue effectue une consultation de synthèse au terme de cet hôpital de jour. Il n’existe cependant pas de suivi pluridisciplinaire, *a posteriori* de l’initiation de la chimiothérapie orale au terme de cet hôpital de jour.

Plus récemment, l’équipe pharmaceutique de l’hôpital Cochin de l’AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) a développé un programme de consultations pluridisciplinaires au bénéfice des patients atteints de pathologies rhumatismales et traités par biothérapie sous-cutanée. Ce dernier, en application de l’instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52, intègre le rhumatologue, le pharmacien et l’IDE coordinateur de suivi. Leur application a notamment permis de générer un bénéfice utilisé dans le financement d’un poste de pharmacien assistant spécialiste dédié à cette activité (88).

Concernant le patient transplanté, il est à espérer une amélioration de nombreuses problématiques : dépistage précoce et diminution des complications post-greffe, amélioration de l'observance, du sevrage tabagique, de la couverture vaccinale etc. Les consultations pluridisciplinaires *via* un suivi renforcé du patient greffé pourraient faciliter l'accomplissement de ces objectifs. Toutefois, ce type d'activité étant particulièrement récent, il n'existe à ce jour quasiment aucun retour sur les bénéfices attendus. Il sera donc intéressant, de réaliser une étude médico-économique exhaustive *a posteriori*. Si les premiers résultats témoignent d'une amélioration de l'observance ainsi que de l'optimisation du traitement médicamenteux chez les patients transplantés (89), il paraît important de les compléter par une évaluation de leurs impacts sur la qualité de vie, la mortalité, les complications, les réhospitalisations et les retransplantations. Afin d'engager un processus d'amélioration continu, il sera alors également intéressant de systématiser une enquête de satisfaction similaire à celle concernant l'ETP (82).

La mise en place de cette activité, au sein du CHRU de Tours, pose une des premières pierres dans l'évolution vers un suivi pluridisciplinaire des patients touchés par une affection chronique. Elles proposent un modèle renforçant la coordination entre les différents professionnels de santé, médicaux et paramédicaux, ainsi qu'un lien avec les professionnels de ville. Il s'agit également d'un modèle économique positif facilitant l'engagement des ressources nécessaires. Les patients transplantés hépatiques constituent un modèle de choix pour la réalisation d'un tel suivi. Du fait de leur pathologie initiale, la réalisation d'une chirurgie lourde, ou encore de leur traitement immunosuppresseur, ils sont, en effet, sujets à de nombreuses complications.

De plus, il est ressorti que la mise en place d'une telle activité, centrée sur un profil de patient spécifique, nécessite des compétences spécialisées de la part de l'ensemble des intervenants. Si le médecin coordonnant ce suivi est naturellement un spécialiste de la pathologie ciblée, il est important que les divers autres intervenants soient également parfaitement formés à l'accompagnement spécialisé des patients. Celui-ci peut être très différent en fonction de la pathologie ciblée.

Ici, cette mise en place de consultations pluridisciplinaires s'articule particulièrement bien avec le programme d'éducation thérapeutique post-transplantation déjà en place au CHRU de Tours. Les professionnels de santé impliqués seront déjà connus des patients et les consultations pluridisciplinaires viendront, entre autres, renforcer l'impact et rendre plus durables les messages transmis initialement au patient. Elles permettront également d'intégrer, à la consultation du 3^{ème} mois, la réalisation d'une nouvelle évaluation des connaissances et d'un bilan éducatif permettant d'identifier l'évolution des besoins du patient et donc de dynamiser son éducation thérapeutique. Elles viendront de plus pérenniser l'activité des consultations pharmaceutiques déjà réalisées dans le cadre de l'étude « GRePH ».

La nouvelle gradation des activités ambulatoires, assure des recettes constantes à hauteur d'un GHS « intermédiaire » ou « plein » selon le nombre d'intervenants (12). Le pharmacien, le psychologue, le diététicien ... qui étaient sollicités par le médecin, sans disposer de cotation de leurs activités, peuvent maintenant être intégrés dans le suivi des patients de façon systématique. Leur activité n'est dès lors plus limitée par des contraintes économiques et l'absence d'acte classant selon les grilles en vigueur.

L'analyse économique de cette activité est particulièrement importante. Son application est chronophage, et ne permet pas la mise en place à ressources humaines constantes. Il est donc nécessaire de déterminer les recettes qui pourront être générées, afin de permettre, en particulier le financement du personnel nécessaire. Dans notre cas, l'importance de l'activité permet le financement, entre autres, d'un EqTP Pharmacien, d'un EqTP Hépatologue, d'un EqTP IDE ainsi que de 0,25 EqTP secrétaire, indispensables à cette activité. La viabilité du projet est finalement directement liée au volume de consultations réalisées.

Il est également nécessaire de prendre en considération un taux d'absentéisme systématique. Par conséquent, l'activité déployée doit s'adapter aux périodes de congés, de formation etc. Il est donc possible de suspendre l'activité autour de ces périodes ou bien la poursuivre constamment grâce à l'implication de plusieurs professionnels d'une même spécialité, pouvant se remplacer.

Le CHRU de Tours dispose déjà de locaux équipés permettant l'accueil de cette activité, les charges d'exploitation sur investissement sont par conséquent quasi nulles. Cette composante a facilité l'organisation des consultations. Cependant, le développement d'une telle activité dans une structure ne disposant pas de locaux adaptés ou de matériels suffisants devra prendre en compte des charges d'exploitation sur investissement bien plus importantes pouvant limiter le développement de l'activité dans les premières années.

Avec la facturation de l'activité de rétrocession et les indemnisations de suivi des patients sous ACC et APP, les consultations pluridisciplinaires constituent l'une des premières activités auxquelles participe le pharmacien hospitalier pouvant donner lieu à une facturation. Malgré tout, le pharmacien réalise de nombreux actes pharmaceutiques auprès du patient : conciliations médicamenteuses, entretiens pharmaceutiques, mise en place de plans pharmaceutiques personnalisé etc. ne donnant pas lieu à une tarification malgré les moyens requis à leurs mises en place. Avec l'intérêt croissant de l'exercice de la pharmacie clinique s'inscrivant dans les projets d'établissements pour répondre aux Cahier d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES) ou aux demandes des ARS à la suite des certifications d'établissements, il serait donc pertinent de définir une intégration des actes pharmaceutiques à la CCAM. Une telle évolution permettrait dès lors de faciliter la mise en place de ces activités par les établissements avec l'engagement de moyens adaptés.

Les consultations pluridisciplinaires sont en cours de mise en place dans le suivi des patients transplantés hépatique au CHRU de Tours en application de l'instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52. L'organisation et la coordination des consultations des différents professionnels impliqués a permis d'intégrer l'ensemble des acteurs identifiés dans le programme tout en conservant un bilan économique positif. Elle ont de plus permis d'optimiser les venues du patient en consultation en regroupant les interventions sur une seule demi-journée.

Annexes

Annexe 1 : Document de conciliation d'entrée

CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ENTRÉE

*Entretien pharmaceutique réalisé par :
Externe en pharmacie du service de : Chirurgie digestive et hépatique
Patient :
Chambre :*

MOTIF D'HOSPITALISATION

Après analyse des sources suivantes :

- analyse des sources suivantes :

 - Patient (1)
 - Pharmacie d'officine (2)
 - Ordonnances (3)
 - Dossier patient (papier ou DPP : OMH, CRC, CRH, conciliation précédente ...) (4)
 - Etablissement extérieur (5)
 - Courrier d'hospitalisation (6)
 - Médecin traitant (7)
 - Médecin Spécialiste (8)
 - Dossier d'anesthésie (9)
 - Entourage (10)
 - Médicament apportés (11)
 - Dossier pharmaceutique (12)
 - Infirmière à domicile (13)
 - Autre (14) : à préciser

AR : attente réception

Nous avons procédé à la réalisation du bilan médicamenteux de ce patient et l'avons comparé à l'ordonnance médicale à l'entrée le 07/2022

STATUT : R = Reconduit : A = Arrêté : S = Suspendu : M = Modifié : Aj = Ajouté

ANTÉCÉDENTS			
ALLERGIES	CONTRACEPTION	INTOLERANCE	DONNEES CLINICO-ANATOMIQUES
AAC	X	X	BIOLOGIQUES
COMMENTAIRES			

Évaluation de l'observance du patient selon la fiche de l'assurance maladie :

- Bon observant Non observant Non applicable
 Non observant mineur Non interrogeable Echelle « EvalObs » :

Pharmacie habituelle :	Tel :
Médecin traitant :	Tel :

Les informations obtenues sont placées dans le dossier du patient ainsi que dans le bureau des internes à la Pharmacie Logipôle de Trousseau.

Annexe 2 : Document de conciliation de sortie

CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À LA SORTIE

*Entretien pharmaceutique réalisé par :
Externe en pharmacie du service de : Chirurgie digestive et TH*

Après analyse des sources suivantes :

- Patient (1)
 - Pharmacie d'officine (2)
 - Ordonnances (3)
 - Dossier patient (papier ou DPP : OMH, CRC, CRH, conciliation précédente ...) (4)
 - Etablissement extérieur (5)
 - Courrier d'hospitalisation (6)
 - Médecin traitant (7)
 - Médecin Spécialiste (8)
 - Dossier d'anesthésie (9)
 - Entourage (10)
 - Médicament apportés (11)
 - Dossier pharmaceutique (12)
 - Infirmière à domicile (13)
 - Autre (14) : à préciser

AR : attente réception

Nous avons procédé à la réalisation du bilan médicamenteux optimisé de Mr/Mme et l'avons comparé à l'ordonnance médicale à l'entrée du **/**/**** dans le service de Chirurgie digestive & Transplantation hépatique.

L'ordonnance de sortie date du 27/09/2022, pour ** mois.

Sa prise en charge médicamenteuse habituelle a été modifiée, il a été ajouté un traitement un traitement immunsupresseur et un traitement anticoagulant.

Nous avons expliqué à **Mr/Mme** le principe des traitements immunosuppresseurs et anticoagulants, lui avons rappelé de ne pas l'arrêter sans avis médical. Nous lui avons expliqué les principaux effets secondaires potentiels et la conduite à tenir en cas de leur survenue ainsi que le suivi biologique s'il y a lieu.

STATUT : R = Reconduit ; A = Arrêté ; S = Suspendu ; M = Modifié ; Aj = Ajouté ; AR = A Reprendre

ALLERGIES	CONTRACEPTION	COMMENTAIRES

Évaluation de l'observance du patient selon la fiche de l'assurance maladie :

- Bon observant Non observant Non applicable

- Non observant mineur Non interrogable Echelle « EvalObs » :

Pharmacie habituelle :	Tel : Fax : Mail :
Médecin traitant :	Tel :

Les informations obtenues sont placées dans le dossier du patient ainsi que dans le bureau des internes à la Pharmacie Logipôle de Trousseau.

Annexe 3 : Trame de consultation pharmaceutique

Nom – prénom :
Date de naissance :

Consultation pharmaceutique

Date : ___ / ___ / ___

Indication de la transplantation :

Date de la transplantation :

Soit : mois jours

Statut CMV :

Charge virale :

Si Valganciclovir, date d'initiation traitement :

Poids (en kg) :

Aujourd’hui	Précédente consultation Date : ___ / ___ / ___	Précédente consultation Date : ___ / ___ / ___

Bilan médicamenteux :

Si patient sous **Cellcept®** : rappel sur **Contraception** – Si femme en âge de procréer, **accord de soins signé** : Oui Non

Pharmacie :

Tel :

Fax :

Mail :

Interactions médicamenteuses :

Adhésion médicamenteuse immunosuppresseurs (BAASIS®) :

Adhésion médicamenteuse (EvalOBS®) :

Réalisation d'une activité physique (marche...):

Hydratation (préciser la quantité en litres) :

Recherche d'effets indésirables :

- | | |
|--|-----------------------------|
| - apparition d'un diabète (suivi glycémique) | - neutropénie |
| - tremblements | - anémie |
| - diarrhée | - prise de poids |
| - constipation | - hypertension artérielle |
| - nausées | - hypotension orthostatique |
| - vomissements | - thrombopénie |
| - douleurs abdominales | - fatigue |
| - brûlures digestives | - céphalées |

Autres faits rapportés par le patient :

Synthèse :

Annexe 4 : Fiche Projet



DIRECTION DE LA STRATEGIE FICHE PROJET

« Titre »
« Pôle »

N° FICHE PROJET	
DATE DE CRÉATION	
DERNIÈRE MODIFICATION	

VALIDATION	DATE
Commission de coordination – cadrage	
Commission de coordination – validation avant directoire	
Directoire	
CME	
CHSCT	
CTE	

■ Trio de Pôle
 Chef de pôle/Chef de pôle adjoint :
 Cadre supérieur de santé :
 Directeur référent :
 Contrôleur de gestion du pôle :

■ Equipe projet :
 -
 -
 -
 ■ Chef de projet :
 ■ Pôles Associés :

DESCRIPTION DU PROJET

Un projet se définit comme un ensemble de moyens et d'actions coordonnés destiné à atteindre un objectif stratégique inscrit dans le contrat de pôle en référence au SIOS, au SROS-PRS, au projet d'établissement ou au projet de pôle.

■ Description de la situation actuelle

Décrire **synthétiquement** (1 page MAXIMUM) la situation actuelle : le contexte (national, inter-régional, régional, GHT, CHRU), la situation de départ, les causes du ou des problème(s) que le projet va permettre de traiter.

■ Description du projet

Décrire **synthétiquement** (1 page MAXIMUM) le projet : la situation attendue après la mise en place du projet, l'objectif du projet (création, réorganisation, conversion, extension d'activité de soins impliquant une ou plusieurs équipes de soins avec des impacts en termes de ressources humaines, de travaux, d'équipements), les solutions retenues, les leviers, le plan d'actions envisagé.

VOLET 1 OPPORTUNITÉ DU PROJET

■ Inscription dans le projet médical d'établissement 2019-2023

- Oui
- Non
- Autres (SIOS, SROS, SROS-PRS, projet médical du GHT TVL, AAP) :

■ Objectif stratégique du projet

Intitulé de l'objectif stratégique visé dans le projet médical d'établissement, indiquer en quoi le projet y répond.

■ Objectif opérationnel du projet

Le projet répond à un besoin identifié :

- de modification d'une organisation,
- de création d'une activité,
- d'évolution d'une activité,
- d'adaptation des bâtiments, des locaux ou des équipements,
- autres.

Décrire ce qui justifie en termes de problématiques la mise en œuvre du projet et citer les objectifs opérationnels auxquels le projet doit permettre de répondre de manière significative.

■ Impacts sur la recherche et l'innovation

Décrire les impacts attendus du projet en termes de projets de recherche, de publications, de brevets, de développement de collaboration avec des partenaires académiques ou industriels du CHRU de Tours.

■ Impacts sur la qualité de service rendu aux patients et la sécurité des soins

Décrire les impacts du projet pour assurer un meilleur résultat en termes de santé pour les patients, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins.

■ Impacts sur la gestion des ressources humaines et la qualité de vie au travail

- Conséquences du projet :

- Sur les organisations de travail (durée et organisation du temps de travail, évolution des profils de poste, de l'organigramme du service, créations/évolutions de gardes ou d'astreintes, coopération, délégation) :

- Sur les conditions de travail (Est-ce que le projet permet d'améliorer les conditions de travail des agents concernés ? Le projet induit-il des modifications dans l'évaluation des risques recensés dans le Document Unique ?) :

- Sur la formation initiale (étudiant ou interne) :

- Sur la formation et le développement professionnel continu :

- Sur les effectifs médicaux

Les demandes qui figurent à la fiche projet ne se substituent pas aux procédures habituelles (révision des effectifs médicaux, évaluation des besoins de formation pour les internes).

- Sur les effectifs non médicaux :

- **Modalités de concertation des personnels au projet** (consultation des personnels médicaux et non médicaux, organisation de réunions de présentation du projet à l'équipe, en trio de pôle, en bureau de pôle...) : préciser les dates
- **Impacts du projet sur les organisations et personnels des autres pôles** : RAS
- **Effectif validé* par – la Direction des Ressources Humaines le / /**
 - la Direction des Soins le / /
 - la Direction des Affaires Médicales le / /

*Validation préalable obligatoire avant finalisation du projet.

*Joindre le cas échéant la note de positionnement

■ Principaux freins et risques prévisibles à la réalisation du projet

Décrire les difficultés organisationnelles, fonctionnelles, absence de pré-requis ... pouvant perturber la réalisation du projet.

■ Principaux bénéfices qualitatifs attendus

Identifier les principaux bénéfices qualitatifs attendus.

■ Principaux gains quantifiables attendus

Identifier les principaux gains quantifiables attendus.

■ Impacts sur l'attractivité du CHRU de Tours

Identifier les impacts du projet sur le positionnement du CHRU de Tours comme établissement de recours et/ou de proximité, sur les carrières hospitalières.

VOLET 2

IMPACTS FINANCIERS DU PROJET

Les demandes qui figurent à la fiche projet ne se substituent pas aux procédures habituelles de demandes de matériel. Elles sont évaluées via le livret de liaison.

Travaux : Oui Non
Descriptif :

Intitulé du besoin	Chiffrage DSTP

↳ Validation par la Direction des Services Techniques et du Patrimoine le : .../.../...

Equipement biomédical : Oui Non
Nature de l'équipement :

Intitulé	Quantité	Prix unitaire	Total	Amortissement

↳ Validation par la Direction des Services Techniques et du Patrimoine le : .../.../...

Equipement hôtelier : Oui Non
Nature de l'équipement :

Intitulé	Quantité	Prix unitaire	Total	Amortissement

↳ Validation par la Direction de l'Hôtellerie, de la Logistique et de la Salubrité le : .../.../...

Equipement Informatique : Oui Non
Nature de l'équipement :

Intitulé	Quantité	Prix unitaire	Total	Amortissement

↳ Validation par la Direction du Système d'Information le : .../.../...

Exploitation (fournitures, maintenance, prestations,...) : Oui Non
T1 :
T2 :
T3 :

BUDGET PREVISIONNEL DU PROJET			
	Année N	Année N+1	Année N+2
RECETTES PREVISIONNELLES			
T1 - Produits versées par l'assurance maladie			
<i>T1 - Produits des prestations internes (pôles médicotechniques)</i>			
T2 - Autres produits de l'activité hospitalière			
T3 - Produits subsidiaires			
Total recettes			
CHARGES PREVISIONNELLES			
T1 - Charges de personnel médical			
T1 - Charges de personnel non médical			
T2 - Charges médicales et pharmaceutiques			
T3 - Charges hôtelières et générales			
T4 - Charges d'exploitation liées aux investissements			
T4 - Charges financières et exceptionnelles			
Total charges directes			
Total charges indirectes			
Total charges directes+ charges indirectes			
RESULTAT PREVISIONNEL			
↳ Validation par la Direction des Finances le : .../.../...			

« Titre » – Pôle – N° FPF
- 5/6 -

VOLET 3 CALENDRIER ET EVALUATION

CALENDRIER PREVISIONNEL DU PROJET

*Proposer un calendrier de réalisation du projet et, le cas échéant, les principaux jalons du projet.
Indiquer la date de mise en œuvre prévisionnelle (jour/mois/année).*

EVALUATION DU PROJET

Indicateurs de suivi et d'évaluation du projet :

*Les indicateurs identifiés doivent participer à mesurer les bénéfices quantitatifs et qualitatifs attendus du projet.
Des indicateurs complémentaires pourront être ajoutés par la Direction des Projets, selon la nature du projet mené.*

Pour chaque indicateur de qualité retenu, présenter les modalités d'évaluation.

→ **Indicateurs d'activité**

Indicateur	Actuel	Cible	Evaluation
Durée moyenne de séjour			TRIM ou SEM
Taux d'occupation			TRIM ou SEM
Taux d'ambulatoire			TRIM ou SEM
Nombre d'actes			TRIM ou SEM
Nombre d'entrées à J+0			TRIM ou SEM

→ **Indicateurs de qualité**

- **Mesure de la satisfaction patient**
- **Mesure de la satisfaction des personnels**

→ **Autres indicateurs pertinents au regard du projet**

- Ex : Nombre de ré-hospitalisations en M+1, mesure de satisfaction des autres services concernés, taux d'utilisation des plages de bloc opératoire, diminution de l'ambulatoire forain (en nombre d'actes)...

Annexe 5 : Document de transmissions de la consultation pluridisciplinaire

Consultation pluridisciplinaire
Mr XXX

Transplantation Hépatique Orthotopique le xx/xx/yyyy
Indication

ATCD :

-
-
-

Addiction :

Contexte socio-professionnel :

Convalescence :

Coordonnées de la pharmacie :

IDE à domicile :

Autres intervenant à domicile :

Traitements immunosuppresseur :

Statut CMV :

Statut vaccinal Covid 19 :

MX : xx/xx/xxxx

Entretien Infirmier

		Commentaires
Sommeil	Réveils nocturnes / Difficultés pour s'endormir / Fatigue / RAS	
Digestif	Constipation / Diarrhée / Douleurs abdominales / Nausées / Vomissements / Perte d'appétit / RAS	
Hydratation	Insuffisante / Adaptée	
Prise du traitement	Oublis / Retard / Observance	
Addiction	Alcool / Tabac / RAS	
Exercice physique	Rare / Occasionnel / Régulier / Non adapté	
Fièvre	Oui / Non	
Vie sociale, professionnelle	Difficultés // retour, vie à la maison, courses, préparation des repas, visites, reprise activité professionnelle	

Consultation pharmacien

Consultation diététicienne

Consultation psychologue

Consultation addictologue

Consultation APA

Echographie

Consultation hépatologue

Bibliographie

1. Ordonnance n° 2000-548 relative à la partie Législative du code de la santé publique. JORF juin 22, 2000.
2. Loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique (1). JORF août 11, 2004.
3. Ordonnance n° 2016-1729 relative aux pharmacies à usage intérieur. JORF déc 16, 2016.
4. Loi n° 2003-1199 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (1). JORF déc 19, 2003.
5. Décret n° 2021-869 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. JORF juill 1, 2021.
6. Arrêté du 15 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique. JORF avr 23, 2022.
7. Loi n° 2021-502 visant à améliorer le système de santé par la confiance et la simplification (1). JORF avr 27, 2021.
8. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. juin 2021;56(2):119-23.
9. Décret n° 2019-489 relatif aux pharmacies à usage intérieur. JORF mai 23, 2019.
10. Loi n° 2020-1525 d'accélération et de simplification de l'action publique (1). JORF déc 8, 2020.
11. Loi n° 2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). JORF juill 22, 2009.
12. Instruction DGOS n° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile. sept 10, 2020.
13. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement de la greffe en France (2018) [Internet]. Agence de la Biomédecine; [cité 13 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/pdf/hepatique.pdf>

14. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement de la greffe en France (2021) [Internet]. Agence de la Biomédecine; [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
15. Joubert H, Juanati O, Bureau C, Péron JM. Cirrhose [Internet]. SNFGE. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cirrhose-0>
16. Conseil National d'Hépato-Gastroentérologie. Livre Blanc de l'Hépato-Gastroentérologie. 2020.
17. Moreau R. Cirrhose: Une maladie du foie d'origine inflammatoire [Internet]. Inserm. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cirrhose/>
18. Dharancy S, Samuel D, Coilly A, Pageaux GP, Mathurin P, Mabrut JY, et al. Indications de la transplantation hépatique chez l'adulte et l'enfant: Recommandations d'expert 2018. Hépat-Gastro & Oncologie médicale. 2020;27(7):2-52.
19. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France; 2019 juill [cité 1 août 2022] p. 372. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/>
20. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. mars 2021;45(2):101590.
21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. mars 1996;334(11):693-700.
22. Durand F. Hépatite grave : quand adresser les patients pour une transplantation ? In: FMC-HGE Post’U (2015) [Internet]. FMC-HGE Post’U; 2015 [cité 18 juin 2022]. p. 85-91. Disponible sur: https://www.fmchgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hepatite-grave-quand-adresser-les-patients-pour-une-transplantation/

23. Corpechot C. La cirrhose biliaire primitive : actualités. In: FMC-HGE Post'U (2013) [Internet]. FMC-HGE Post'U; 2013 [cité 18 juin 2022]. p. 147-54. Disponible sur: <https://www.fmchgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-cirrhose-biliaire-primitive-actualites/>
24. Chazouillères O. Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi. In: FMC-HGE Post'U (2020) [Internet]. FMC-HGE Post'U; 2020 [cité 19 juin 2022]. p. 57-66. Disponible sur: <https://www.fmchgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/cholangite-sclerosante-primitive-diagnostic-et-suivi/>
25. Joubert H, Juanati O, Bureau C, Péron JM. Cholangite sclérosante primitive [Internet]. SNFGE. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cholangite-sclerosante-primitive>
26. Rana A, Petrowsky H, Kaplan B, Jie T, Porubsky M, Habib S, et al. Early liver retransplantation in adults. *Transpl Int.* févr 2014;27(2):141-51.
27. Agence de la biomédecine. Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée [Internet]. Agence de la biomédecine; 2013 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles_repartition_organes_decembre2013.pdf
28. Agence de la biomédecine. Guide du Score Foie [Internet]. Agence de la biomédecine; 2019 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_foie_v3.pdf
29. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int.* juill 2015;9(3):461-70.
30. Neuberger J. Follow-up of liver transplant recipients. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* juin 2020;46-47:101682.
31. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* mai 2018;102(5):727-43.
32. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and

Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. avr 2017;101(4S):S1-56.

33. O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: A pilot study. *Liver Transpl*. déc 2006;12(12):1862-8.
34. Fosby B, Karlsen T, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *WJG*. 2012;18(1):1-15.
35. Canivet CM, Samuel D. Récidive de la malade initiale après transplantation hépatique (hors tumeurs). *Hépatologie* [Internet]. 2018 [cité 17 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1201567/recidive-de-la-malade-initiale-apres-transplantati>
36. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver International*. oct 2010;30(9):1247-58.
37. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. 2014;23:317-26.
38. Romero F, Razonable R. Infections in liver transplant recipients. *WJH*. 2011;3(4):83-92.
39. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New Engl J Med*. déc 2007;357(25):2601-14.
40. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: An analysis of 259 episodes: *Bloodstream Infection and Liver Transplantation*. *Liver Transpl*. mars 2010;16(3):393-401.
41. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clin Infect Dis*. nov 1998;27(5):1266-77.
42. Holty JEC, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of individual patient data: *Tuberculosis in Liver Transplant Recipients*. *Liver Transpl*. août 2009;15(8):894-906.

43. Bosch A, Valour F, Dumortier J, Perpoint T, Saison J, Sénéchal A, et al. Étude de cohorte de la tuberculose après transplantation hépatique : un défi diagnostique et thérapeutique. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2017;47(4):S113-7.
44. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases. 1 oct 2016;63(7):e147-95.
45. Rifadine 300 mg gél. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
46. Rimifon 150 mg cp. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
47. Pirilène 500 mg cp. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
48. Inui N, Akamatsu T, Uchida S, Tanaka S, Namiki N, Karayama M, et al. Chronological Effects of Rifampicin Discontinuation on Cytochrome P450 Activity in Healthy Japanese Volunteers, Using the Cocktail Method. Clin Pharmacol Ther. déc 2013;94(6):702-8.
49. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of Cytomegalovirus in Organ Transplant Recipients in the Era of Antiviral Prophylaxis. Transplantation. 27 juin 2006;81(12):1645-52.
50. Seehofer D. CMV hepatitis after liver transplantation: Incidence, clinical course, and long-term follow-up. Liver Transplantation. déc 2002;8(12):1138-46.
51. Bourlière M. Les hépatites virales non alphabétiques. In: FMC-HGE Post'U (2004) [Internet]. FMC-HGE Post'U; 2004 [cité 16 juill 2022]. p. 63-70. Disponible sur: <https://www.fmchgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/hepatites-virales-non-alphabetiques/>
52. Rovalcyte 450 mg cp pellic. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
53. Cymeven 500 mg pdre p sol diluer p perf. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>

54. Ribavox 600 mg cp pellic. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
55. Mallat A, Bureau C, Fontaine H, Hanslik B, Hézode C, De Lédinghen V, et al. Recommandation de l'AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France [Internet]. AFEF; 2018 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>
56. Bactrim cp séc. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
57. Bactrim Forte cp. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
58. Bactrim sol inj p perf. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
59. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 15 févr 2016;62(4):e1-50.
60. Triflucan 100 mg gél. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
61. Vfend 200 mg cp pellic. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
62. Cresembia 100 mg gél. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
63. Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transpl Int*. juill 2013;26(7):673-83.
64. Prograf 1 mg gél. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
65. Néoral 100 mg caps molle. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
66. Cellcept 500 mg cp pellic. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>

67. Thymoglobuline 5 mg/ml pdre p sol p perf. In: VIDAL Hoptimal [Internet]. VIDAL France; 2022 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://hoptimal.vidal.fr>
68. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. European Heart Journal. 1 nov 2020;41(41):4057-70.
69. Cavichio BV, Pompeo DA, Oller GASA de O, Rossi LA. Duration of smoking cessation for the prevention of surgical wound healing complications. Rev esc enferm USP. févr 2014;48(1):170-6.
70. Airiau C, Desbuquois AC, Blancher CH, Huon JF, Marson C, Ruspini E, et al. Du développement de la pharmacie clinique en chirurgie. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. déc 2021;56(4):441-55.
71. Ordre National des Pharmaciens. Développer la pharmacie clinique en France: 9 propositions pour une approche encore plus globale du patient [Internet]. 2018 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429904/2024839/version/2/file/45333-PHARMACIE+CLINIQUE+SYNTH%C3%88SE+2+%287%29.pdf>
72. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. General Hospital Psychiatry. nov 2000;22(6):412-24.
73. Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. juin 1996;15(6):631-45.
74. Pourrat X, Berthy E, Dupuis A, Barbier L, Buchler M, Guillon LG, et al. Implementing a personalized pharmaceutical plan in kidney or liver transplant patients: study protocol for a stepped-wedge cluster randomized trial (GRePH). Trials. déc 2021;22(1):1-9.
75. Berthy E, Boulme Y, Barbier L, Barraud H, Pourrat X. Mise en place de consultations pharmaceutiques à l'hôpital pour les patients transplantés hépatiques. Poster n° PC75 présenté à: 15èmes rencontres CSH - SNPHPU; 2020 sept; NANTES.
76. SFPC. Recommandations de bonnes pratiques: Bonnes pratiques de pharmacie clinique [Internet]. SFPC; 2022 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Bonnes-Pratiques-de-pharmacie-Clinique-2022.pdf>

77. Huon JF, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. déc 2019;54(4):417-23.
78. DGOS. Guide méthodologique de comptabilité hospitalière [Internet]. 2011 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/GUIDE_CAH__BOS_2011-3.pdf
79. BAASIS – The Basel Assessment of Adherence to immunoSuppressive medications Scale© (2005), University of Basel, Leuven-Basel Reserch Group, Institute of Nursing Science, Department Public Health, University of Basel, Suisse.
80. Girerd X, Hanon O, Vaïsse B. Utilisation de l'échelle d'observance EvalObs® dans une population de sujets traités pour une hypertension, une dyslipidémie ou un diabète : enquête FLAHS observance 2017. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. juin 2018;67(3):186-90.
81. Collège de la HAS. Aide à l'utilisation de questionnaires patients de mesure des résultats de soins dans le cadre de l'expérimentation « Episode de soins » [Internet]. 2019 [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150858/fr/aide-a-l-utilisation-de-questionnaires-patients-de-mesure-des-resultats-de-soins-dans-le-cadre-de-l-experimentation-episode-de-soins
82. Hachon L, Hesbert A, Fosse J, Loisel N, Durand F, Stocco J, et al. Enquête de satisfaction des transplantés hépatiques (TH) au sein d'un programme d'éducation thérapeutique (ETP). Poster n°126 présenté à: Hopipharm; 2016 mai; Clermont-Ferrand.
83. Lombardo-Duron DD, Malvezzi P. Intégration d'un pharmacien clinicien au parcours de soins des patients transplantés rénaux : Projet PETRA (Pharmacie clinique En Transplantation Rénale). 19ème congrès de la SFPC; 2022 mars; Strasbourg.
84. Petit-Jean E, Correard F, Maillan G, de Crozals F, Bertrand B, Regnier V, et al. Pharmaceutical consultations in oncology: French Society for Oncology Pharmacy (Société Française de Pharmacie Oncologique – SFPO) guidelines. *European Journal of Oncology Pharmacy*. avr 2019;2(2):e11.
85. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, et al. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. *Journal de Pharmacie clinique*. 2017;35(3):140-5.

86. Honoré S. Impact of Clinical Pharmacy Consultations in Patients With Cancer Treated With Oral Anti-cancer Therapies on the Rate of Serious Adverse Events. avr 2016 [cité 21 sept 2022]; Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02733965>
87. Rioufol C, Bayarassou S. Impact of the PRISM-care Multidisciplinary Oncology Program Versus Usual Care on Secured Drug Intake of Patients With Kidney Cancer, Through Self-management of Adverse Events Related to Oral Targeted Therapies, Control of Drug Interactions, and Sharing of the Information Between Ambulatory and Hospital Settings. 22 avr 2022 [cité 21 sept 2022]; Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02849535>
88. Belo-Kibabu S, Bottois C, Dumas S, Hubert J, Molto A, Roux C, et al. Mise en place de consultations pluridisciplinaires pour des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par biothérapie sous-cutanée : bilan à un an et perspectives. Annales Pharmaceutiques Françaises. août 2022;Article in press.
89. Mulder MB, Borgsteede SD, Darwish Murad S, Landman CS, Metselaar HJ, Hunfeld NGM. Medication-Related Problems in Liver Transplant Recipients in the Outpatient Setting: A Dutch Cohort Study. Front Pharmacol. avr 2021;12:637090.

LE TEURNIER Loïc

CONSULTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS HEPATIQUES : MISE EN PLACE DE L'ACTIVITÉ AU CHRU DE TOURS

RÉSUMÉ

Introduction : Depuis le début des années 2000, les missions du pharmacien hospitalier ont grandement évolué, notamment avec la formalisation des missions de pharmacie clinique. La nouvelle gradation des activités ambulatoires détaille la réalisation de consultations pluridisciplinaires (CP), en y intégrant le pharmacien.

Objectif : Nous avons souhaité développer les CP pour le suivi des patients bénéficiant d'une transplantation hépatique au CHRU de Tours.

Matériel et Méthode : Un groupe de réflexion de professionnels spécialisés a été formé. Après identification des complications survenant chez ces patients et de leurs facteurs de risque, une fiche projet détaillant l'organisation du programme, les participants et ses attendues a été rédigée. Cette fiche a été soumise aux différentes instances hospitalières. De même une évaluation financière a été réalisée.

Résultats : Les consultations auront lieu mensuellement la première année suivant la transplantation puis une fois par an, à la date anniversaire de la greffe. Les intervenants se décomposent en 2 catégories. Le trio socle, composé de l'hépatologue, du pharmacien et de l'infirmier de coordination, qui interviendra à chaque CP ; et les intervenants ponctuels qui participeront de façon adaptée aux besoins des patients. Enfin, l'évaluation économique de ce projet est positive pour l'établissement.

Conclusion : La fiche projet a été validée par le groupe de réflexion et les pôles impliqués. La révision de la gradation des activités ambulatoires permet la mise en place d'une telle activité. Elle a notamment permis de financer des professionnels dont les interventions individuelles ne donnent pas lieu à facturation.

Mots-clés : **Pharmacie clinique, Consultation pluridisciplinaire, Consultation pharmaceutique, Transplantation hépatique**

MULTIDISCIPLINARY CONSULTATIONS FOR THE LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS FOLLOW UP: SETTING UP THE ACTIVITY AT CHRU DE TOURS

ABSTRACT

Introduction: Hospital pharmacist missions have highly changed since the 2000s. Particularly, the new mission of clinical pharmacy is a corner in profession progression. The new ambulatory activity graduations introduce the requirements for the development of multidisciplinary consultations (MC), introducing the pharmacist.

Objective: We aimed to develop the activity of MC for the liver transplant recipient follow-up in CHRU de Tours.

Material and Method: A focus group has been formed with specialists' caregivers. After introducing the clinical complications and risk factors among this population, the project sheet related the project organization and the impact on the CHRU. This document, with an economic and organizational evaluation of the project, has been presented for submission to the CHRU instances.

Results: MC occurs monthly for the first year after transplantation, then at each transplantation anniversary consultation. Two categories of caregivers are defined. The first one performs cares at every patient consultation and is composed with the physician, the pharmacist, and the nurse. The second concern all ad hoc stakeholders with adapted interventions on the patient needs. This organization shows a positive economic balance.

Conclusion: The project sheet has been approved by the focus group. This activity is now economically possible in France, thanks to the new ambulatory activity graduations. It allows medical and paramedical professionals implementation in the patient follow-up that were not allowed to bill their interventions.

Keywords: Clinical pharmacy, Multidisciplinary consultation, Pharmacy consultation, Liver transplantation