

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

**PHARMACO ECONOMIE DE LA TRANSPLANTATION RENALE AU NIVEAU DU
SERVICE DE NEPHROLOGIE DU CHU DE TLEMÇEN**

Présenté par :

Mlle HABI Sarra Ikram

Mlle BENSABER Djaouhara

Soutenu publiquement le 22 juin 2017

Le Jury

Président :

Pr R. SARI-HAMIDOU

Professeur en Néphrologie

Membres :

Pr S. MALIKI

Professeur en Sciences économiques

Dr Kh. BENCHACHOU

Assistante en Hydro-Bromatologie

Encadreur

Pr L. KARA-HADJ SAFI

Maitre de conférences A en Néphrologie

Co-encadreur

Dr M. CHERIF BENMOUSSA

Maitre assistant en Néphrologie

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions ALLAH qui nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous dédions ce travail

À nos parents, nos frères et sœurs qui nous ont aidés, encouragés et soutenus dans les moments difficiles car c'est grâce à eux qu'on a pu surmonter tous les obstacles que nous avons rencontrés.

À nos amis et tous nos collègues avec qui on a partagé des moments inoubliables pendant nos études.

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

Il nous est très agréable d'exprimer notre gratitude, et reconnaissance et nos remerciements à **Pr KARA-HADJ SAFI Lamia** Maître de conférences A en Néphrologie qui nous a transmis de précieux conseils et pour la qualité de son suivi et de la confiance qu'elle a bien voulu nous accorder.

Nous remercions le président du Jury **Pr SARI-HAMMIDOU Rawda** Professeur en Néphrologie et les membres du jury **Pr MALIKI Samir** Professeur en Sciences économiques et **Dr BENCHACHOU Khadidja** Assistante en Hydro-bromatologie et notre co-encadreur **Dr CHERIF BENMOUSSA Mahfoud** d'avoir bien voulu nous faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.

Ce travail a pu être mené à terme grâce à l'aide de plusieurs personnes à qui nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance.

Enfin, nous remercions les employés du service de Néphrologie du CHU Tlemcen pour leur aide et disponibilité surtout : Belmekki ; Hamidaoui ; Dib ; Ali chaouche; Seriari ; Bouhalouas ; Benmostefa.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents

Pour leur patience, leur soutien, leurs sacrifices, et leur encouragement

Pour ceux qui m'ont entourée pour que rien n'entrave le déroulement
de mes études. Pour vous "Papa et Maman"

Ce que je vous dédie est
incomparable devant vos sacrifices.

..Et j'espère être toujours à la hauteur de vos espérances.

A mon fiancé Abdelhafid qui a été toujours à mes côtés

A ma chère sœur : Bouchra

A mes frères : Brahim; Ahmed ; Abderraouf ; Mohamed

A mes belles sœurs : Hadjer et Fouzia

A mes chers petits neveux et nièces : Alaa ; Islam ; wafaa ; Zaid

A toute la famille BENSABER, BELMEKKI et DERKAOUI

A ma chère amie et Binôme Sarra ainsi que toute sa famille.

A tous mes amis qui n'ont jamais cessé de m'encourager. Ou de

M'aider surtout : Manel, Cherifa, Leila, Meriem, Yamina, Rim, Soumia, Asma, Fatiha, Marwa, Zineb et

Nassima

Je le dédie à tous ce qui m'a donné leur moindre coup de pouce pour
réussir ce travail...

Djaouhara

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents

Pour leur patience, leur soutien, leurs sacrifices, et leur encouragement

Pour ceux qui m'ont entourée pour que rien n'entrave le déroulement
de mes études. Pour vous "Papa et Maman"

Ce que je vous dédie est
incomparable devant vos sacrifices.

..Et j'espère être toujours à la hauteur de vos espérances.

A ma chère sœur : Chaymaa

A mes frères : Younes et Ismail

A mes chers grands pères et mères

A toute la famille HABI et BENBELLIL

A ma chère amie et Binôme Djaouhara ainsi que toute sa famille.

A tous mes amis qui n'ont jamais cessé de m'encourager. Ou de

M'aider surtout : Souheyla ,Marwa H , Leila,Cherifa, Asma, Fatiha, Marwa B,Amira, Zineb, Nassima ,
et Sofiane

Je le dédie à tous ce qui m'a donné leur moindre coup de pouce pour
réussir ce travail...

Sarra|kram

SOMMAIRE

Liste des tableaux	1
Liste des figures	
Abréviations et sigles.....	
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERTURE	
I. GERERALITES SUR LE REIN.....	2
1. Anatomie et physiologie	2
2. Fonction du rein.....	2
II. INSUFFISANCE RENALE	3
1. Définition.....	3
2. Insuffisance rénale aigue.....	3
3. Insuffisance rénale chronique.....	3
3.1. Définition et classification	3
3.2 Symptômes	4
3.3 Epidémiologie de l'IRCT.....	4
III. TRAITEMENT DE SUPPLEANCE.....	6
1. Dialyse	6
1.1. Hémodialyse	6
1.2. Dialyse péritonéale	7

2. Transplantation rénale	7
IV. TRANSPLANTATION RENALE.....	8
1. Epidémiologie	8
1.1. Greffe rénale en France	8
1.2. Greffe rénale en Algérie.....	9
2. Indication de la transplantation rénale.....	10
3. Critères de la transplantation rénale	10
3.1. Critères de sélection des receveurs	10
3.1.1. Contre-indication absolues	10
3.1.2 Contre-indications relatives ou temporaires	10
3.2 Critères de sélection des donneurs vivants	11
3.2.1 Contre indications absolues	11
4. Préparation à la greffe	11
4.1. Receveurs.....	11
4.2. Donneurs vivants	12
4.3. Donneurs en état de mort cérébrale.....	13
5. Déroulement de la greffe rénale	13
6. Suivi post opératoire immédiat	15
7. Bilan annuel	17
8. Traitement immunosuppresseur	17

8.1. Principes de l'immunosuppression.....	17
8.2. Classes des immunosuppresseurs	18
8.2.1. Traitements de la phase d'induction	18
8.2.1.1. Thymoglobulines.....	19
8.2.1.2. Simulect.....	19
8.2.2. Traitement de la phase d'entretien	20
8.2.2.1. Anti-métabolites.....	20
8.2.2.2. Glucocorticostéroïdes	21
8.2.2.3. Inhibiteurs de la calcineurine.....	22
8.2.2.4. Inhibiteurs de la m-Tor	24
8.2.2.5. Bélatacept	26
8.3. Dosage des immunosuppresseurs.....	26
9. Complications de la transplantation rénale.....	28
9.1. Nécrose tubulaire Aigue (tubulonéphrite aigue).....	28
9.2. Infections.....	28
9.3. Diabète	29
9.4. Effets indésirables du traitement immunosuppresseur.....	29
9.5. Récidive de la maladie initiale	29
9.6. Cancer.....	29
9.7. Maladies cardio-vasculaire	30

9.8. Maladies hépatiques	30
9.9. Rejets.....	30
9.9.1. Rejet hyperaigu humoral	30
9.9.2. Rejet aigu cellulaire	30
9.9.3. Rejet aigu humoral.....	31
9.9.4. Rejet chronique	31
V. PHARMACO ECONOMIE	32
1. Définition	32
2. Principes méthodologiques de l'évaluation médico-économique	32
2.1. Identification des stratégies	33
2.2. Choix du point de vue	34
2.3. Choix d'un horizon temporel	34
2.4. Choix d'une méthode	34
2.5. Choix du critère de résultat	34
3. Cout et bénéfices dans le secteur de la santé (typologie des couts).....	35
3.1. Etudes des couts	35
3.2. Etudes des bénéfices.....	36
4. Différents types d'études.....	37
4.1. Analyse de minimisation des couts ou cout-cout	37
4.2. Analyse cout-efficacité.....	37

4.3. Analyse cout-utilité	38
4.4. Analyse cout-bénéfice	38
5. Techniques de modélisation.....	39
5.1. Arbre de décision	40
5.2. Modèle de Markov.....	40
5.3. Modèle de simulation a évènements discrets.....	41
MATERIELES ET METHODES	43
RESULTATS.....	59
DISCUSSIONS.....	79
CONCLUSION.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	83
ANNEXES	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique	4
Tableau 2 : Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en Algérie par millions d'habitant	5
Tableau 3 : Etat de greffes rénales en Algérie en 2011	10
Tableau 4 : Prix des médicaments à usage hospitalier	44
Tableau 5 : Prix des médicaments d'officine	46
Tableau 6 : Prix des consommables	47
Tableau 7 : Prix des imageries	48
Tableau 8 : Méthode de calcul du prix de NFS à l'hôpital	49
Tableau 9 : Prix du bilan d'hémostase à l'hôpital	49
Tableau 10 : Prix du bilan de biochimie à l'hôpital	49
Tableau 11 : Cout des bilans effectués au service de médecine nucléaire	50
Tableau 12 : Cout de la sérologie microbiologique	50
Tableau 13 : Cout des bilans immunologiques	51
Tableau 14 : Cout du ECBU (+) et ECBU (-)	51
Tableau 15 : Cout d'une hémoculture	52
Tableau 16 : Cout d'un examen de la tuberculose (Recherche de BK dans les crachats)	52
Tableau 17 : Cout des analyses effectuées dans les établissements privés	53
Tableau 18 : Cout des examens complémentaires	54

Tableau 19 : Cout de drogues utilisées pendant la chirurgie	54
Tableau 20 : Cout du consommable utilisés pendant la chirurgie	55
Tableau 21 : Cout d'une séance de plasmaphérèse	58
Tableau 22 : Répartition des patients selon le sexe	59
Tableau 23 : Cout moyen des bilans pré greffe (DA)	64
Tableau 24 : Cout pharmaceutique moyen de la chirurgie (DA)	65
Tableau 25 : Cout pharmaceutique moyen de l'hospitalisation du donneur (DA)	66
Tableau 26 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation des receveurs (DA)	67
Tableau 27 : Cout pharmaceutique d'une prise en charge d'un rejet cellulaire et humoral	70
Tableau 28 : Cout pharmaceutique d'une infection cutanée bactérienne et mycosique	70
Tableau 29 : Cout pharmaceutique moyen et détaillé de l'année de la greffe	71
Tableau 30 : Cout pharmaceutique de la 2eme année d'entretien	73
Tableau 31 : Cout pharmaceutique de la 3eme année post greffe	75
Tableau 32 : Coût pharmaceutique annuel moyen des trois premières années de la greffe	76
Tableau 33 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années d'entretien de la greffe	77
Tableau 34 : Cout pharmaceutique annuel détaillé des trois premières années d'entretien de la greffe	78

Liste des figures

Figure 1: Principe de l'hémodialyse	6
Figure 2: Transplantation rénale	8
Figure 3: Evolution du nombre de greffes rénales en Algérie de 2005 à 2011	9
Figure 4: Mécanisme d'action de la ciclosporine, du tacrolimus et des glucocorticoïdes	24
Figure 5: Mécanisme d'action du sirolimus, du mycophénolate, de l'azathioprine et du basiliximab	25
Figure 6: Analyseur EMIT	26
Figure 7: Courbe d'étalonnage du tacrolimus par un EMIT	27
Figure 8 : Répartition des patients par tranches d'âges	59
Figure 9 : Lieu de résidence des patients	60
Figure10 : Répartition des patients selon la néphropathie causale	61
Figure 11 : Répartition des donneurs selon leur lien de parenté avec les receveurs	62
Figure 12 : Répartition des patients selon le mode d'épuration extra rénale avant la greffe	63
Figure 13 : Cout pharmaceutique des bilans pré greffe	64
Figure 14 : Cout pharmaceutique du prélèvement/implantation d'organe	65
Figure 15 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation du donneur	66
Figure16 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation des receveurs	68
Figure 17 : Cout pharmaceutique de l'année de a greffe	69
Figure18 : Cout pharmaceutique détaillé de l'année de la greffe par patient	71

Figure19 : Cout pharmaceutique détaillé de la 2eme année d'entretien	72
Figure 20 : Cout pharmaceutique moyen de la 2eme année d'entretien	73
Figure 21 : Coût pharmaceutique de la 3eme année post greffe	74
Figure 22 : Cout pharmaceutique moyen de la 3eme année d'entretien	75
Figure 23 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années de la greffe	76
Figure 24 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années d'entretien de la greffe	77
Figure 25 : Cout pharmaceutique annuel détaillé des trois premières années d'entretien de la greffe	78

Abréviations et sigles

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ARN : Acide ribonucléique

ASP : Abdomen sans préparation

ASAT : Aspartate aminotransférase

ASLO : Anti-StreptoLysines O

BK : bacille de Koch

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cyto mégalo virus

Cp : Comprimés

CRP : Protéine C réactive

DA : Dinar algérien

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHs : Dirham marocain

DP : Dialyse péritonéale

DT : Dinar tunisien

DTPA : Acide diéthylène triamine penta

DVA : Donneur vivant apparenté

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

ECG : Electrocardiographie

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique

EHS : Etablissement hospitalier spécialisé

EMIT : Technique d'immuno-dosage à multiplication enzymatique

EPO : Erythropoïétine

FAV : Fistule artério-veineuse

FKBP-12 : FK506 binding protein 12

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire

HbS Ag : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

HBV : Virus de l'hépatite B

HCV : Virus de l'hépatite C

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HTA : Hypertension artérielle

HTLV-1 : Virus T lymphotrope humain

IL2 : Interleukine 2

IMC : Indice de masse corporelle

IMPDH : Inosine 5' monophosphate-deshydrogénase

INJ : Injectable

INR : International normalized ratio

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

LT : Lymphocyte T

MP : Mercaptopurine

MPA : Acide mycophénolique

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

mTOR : Cible de la rapamycine chez les mammifères

NF-AT : Facteur nucléaire des lymphocytes T activés

NF-KB : Facteur nucléaire-Kappa B

NFS : Numération de formule sanguine

OGD : Oeso gastro duodénale

ONS : Office national des statistiques

ORL : Oto-rhino-laryngologiste

PAL : Phosphatase alcaline

PMH : Par million d'habitants

PPA : Prix public algérien

PSA : Antigène prostatique spécifique

PTH : Parathormone

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SED : Simulation à événements discrets

TCA : Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

TG : Triglycéride

TGO : transaminase glutamo oxaloacétique

TGP : transaminase glutamo pyruvique

TP : Taux de prothrombine

TR : Transplantation rénale

TSH: Thyroïd stimulating hormone (thyréostimuline)

UCR : Uréthro cystographie rétrograde

VS : Vitesse de sédimentation

VZV : Virus Varicelle Zona

INTRODUCTION

Introduction

Les reins sont un filtre naturel du corps humain, et leur principal objectif est d'éliminer les déchets de notre sang. Lorsqu'ils perdent cette capacité à cause de certaines pathologies, le patient souffre d'une insuffisance rénale. Les deux seules options pour traiter une insuffisance rénale ou une maladie rénale au stade terminal sont la dialyse ou la greffe de rein.

Si on prend la procédure de la greffe rénale ; une intervention chirurgicale visant à remplacer les reins défaillants par un rein provenant d'un donneur vivant ou décédé, le patient devra se soumettre à tous les examens nécessaires afin de définir s'il est compatible ou non avec le donneur.

Les patients ayant reçu une transplantation rénale ont besoin de prendre des immunosuppresseurs, pour empêcher le système immunitaire d'attaquer le nouveau rein. En conséquence, les patients seront plus vulnérables aux infections et autres maladies.

Cependant le coût de la transplantation est important, dont les médicaments représentent la part importante. Certains d'entre eux sont indispensables, tels que les immunosuppresseurs.

L'évaluation économique du coût d'une pathologie diffère selon le point de vue considéré. Nous pouvons distinguer ainsi le point de vue des ménages, celui des financeurs (Assurance maladie, Complémentaire santé, etc.), celui des producteurs de soins (médecins, hôpitaux) et celui de la société appréhendée dans sa globalité. De ce fait, la notion du coût d'une pathologie est polysémique, son contour et ses composantes diffèrent selon le point de vue envisagé. Dans cette étude nous allons tenter de déterminer le coût de la transplantation rénale du point de vue du producteur de soins.

- **Quel est le cout pharmaceutique d'une transplantation rénale dans le service de néphrologie CHU Tlemcen ? ?**

Plus spécifiquement, nous allons calculer le coût pharmaceutique moyen de la prise en charge d'un transplanté rénal.

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

I. GENERALITES SUR LE REIN

1. Anatomie – Physiologie

Les reins sont des organes vitaux.

Leur rôle est de purifier le sang : ils éliminent les déchets qui proviennent du fonctionnement de l'organisme et maintiennent l'équilibre chimique du sang.

Les reins exercent cette fonction par la fabrication de l'urine.

Ils Sont Situés de chaque côté de la colonne vertébrale, en partie cachés par les dernières côtes, chacun des 2 reins mesure 12 cm de haut sur 6 cm de large, grossièrement de la taille d'un poing avec une forme de haricot. Chaque rein pèse environ 150 grammes. **(1)**

2. Fonction du rein

Les reins ont quatre grandes fonctions :

- L'élaboration de l'urine à partir de la filtration du sang. Lorsque le sang arrive aux reins par l'artère rénale, il passe à travers les néphrons où il est débarrassé de certaines substances. Les déchets et les éléments en excès sont éliminés dans l'urine. Cette filtration permet en même temps de contrôler la teneur en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) du sang et de la maintenir à l'équilibre.
- La sécrétion de rénine, une enzyme qui participe à régulation de la pression artérielle.
- La sécrétion d'érythropoïétine (EPO), une hormone qui stimule la formation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse.
- La transformation de la vitamine D en sa forme active. **(2)**

II. INSUFFISANCE RENALE

1. Définition

Une insuffisance rénale est évoquée lorsque le taux de créatinine dans le sang, est supérieure à 120 micro mol/L (femme) ou 130 micro mol/L (homme).

2. Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit comme une baisse importante et subite du débit de filtration glomérulaire, valeur qui permet d'évaluer le fonctionnement des reins. Le débit de filtration est calculé à partir de la créatininémie, une protéine éliminée normalement par le rein. On parle d'insuffisance rénale aiguë lorsque ce débit diminue brutalement.

L'insuffisance rénale aiguë survient de manière brutale sur une durée de quelques heures à quelques jours. Le rein ne peut plus éliminer les déchets métaboliques et n'arrive plus à maintenir un bon équilibre hydro électrolytique, résultant de la bonne régulation de l'eau et des électrolytes. Une augmentation de plus de 50% de la créatininémie par rapport à la valeur normale est un signe biologique témoignant d'une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale aiguë survient le plus souvent après une chute brutale de la pression artérielle, lors d'une hémorragie, d'une septicémie, d'une complication opératoire...

3. Insuffisance rénale chronique

3.1. Définition et classification

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la diminution progressive et non réversible des capacités des reins. Peu à peu, ceux-ci deviennent incapables d'éliminer les déchets et les excès d'eau présents dans le corps. Elle est évaluée en fonction de la mesure du débit de filtration glomérulaire qui reflète les capacités des reins. On parle d'insuffisance rénale chronique lorsque ce débit calculé en fonction de plusieurs paramètres dont l'âge, et le sexe notamment, mais surtout de la créatininémie est inférieur à 60 millilitres par minute depuis plus de 3 mois. Généralement, l'insuffisance rénale chronique est due à une pathologie rénale d'évolution chronique (néphropathie), un diabète ou une hypertension.

Elle s'installe le plus souvent en silence sans provoquer de symptômes et peut être découverte par hasard(3).

En fonction du DFG obtenu, les différents stades de la maladie rénale chronique sont définis (tableau1). (4)

Tableau 1 : Classification des différents stades de la maladie rénale chronique(4)

Stade DFG	(mL/min/1.73m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

3.2.Symptômes

L'insuffisance rénale chronique en soi n'est pas responsable directement de signes cliniques. L'apparition des symptômes est souvent concomitante à l'apparition de ses complications. Des symptômes de la maladie en cause peuvent être retrouvés, ou des symptômes du retentissement de l'IRC comme une hypertension artérielle par exemple. L'évolution de l'insuffisance rénale chronique entraîne un retentissement cardiaque, une augmentation des dépôts artériels responsables de pathologies des vaisseaux (athérosclérose et les risques que cela implique), une déminéralisation osseuse, mais également de très nombreuses autres pathologies secondaires aux troubles du métabolisme variés engendrés.(3)

L'insuffisance rénale chronique peut être découverte par hasard, lors d'un dosage de créatinine effectué par exemple au cours d'un bilan systématique ou lors de la surveillance d'une maladie chronique comme le diabète ou l'hypertension artérielle.

3.3.Epidémiologie de l'IRCT

Contrairement à l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie progressive et silencieuse. Elle nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale.

En Algérie, le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale a démarré en 1973 à Alger par l'hémodialyse chronique, en 1980 par la dialyse péritonéale continue ambulatoire et en 1986 par la greffe rénale (Tahar, 2003).

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale reste méconnue en Algérie en raison de l'absence d'études épidémiologiques concernant cette pathologie et l'inexistence d'un registre national des insuffisants rénaux (Tahar, 2003). Néanmoins, elle est estimée à 3500 nouveaux cas par an, soit un taux d'incidence de 100 nouveaux cas par million d'habitants (pmh) par an (Graba, 2010).

Année	2005	2007	2008	2009	2010
Nombres des IRCT	10277	12464	13402	17122	17361
prévalence de l'IRCT (pmh)*	313,32	367,66	385,11	480,95	478,26

Tableau 2 : Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénal chronique en Algérie par millions d'habitant

* ratio calculé à partir des données de l'ONS sur l'ensemble de la population en Algérie

La prévalence de l'IRCT est en progression continue en Algérie. En effet, au 30 décembre 2010, le nombre des patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par la dialyse ou par la greffe était de 17361 soit une augmentation de plus de 68% par rapport au 30 décembre 2005. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale est passée de 313,32 pmh à 478,26 pmh entre 2005 et 2010, soit une augmentation de près de 52,7%. (Tableau 2).

L'augmentation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie est due principalement aux transitions démographiques et épidémiologiques qu'a connues le pays. En effet, l'espérance de vie est passée de 52,6 ans en 1970 à 75,5 ans en 2009. La pyramide des âges se modifie et, aujourd'hui, la majorité des algériens sont âgés de plus de 25 ans. (5)

III. TRAITEMENT DE SUPPLEANCE

Lorsqu'une maladie rénale chronique arrive au stade terminal, le dysfonctionnement des reins doit être pallié par la dialyse ou la greffe de rein (transplantation rénale).

Le choix du traitement est décidé par l'équipe médicale, en accord avec le patient et sa famille.

1. Dialyse

Il existe deux techniques de dialyse : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse.

1.1. Hémodialyse

L'hémodialyse consiste à éliminer les déchets toxiques et la surcharge en eau de l'organisme en filtrant le sang. L'épuration du sang se fait par l'intermédiaire d'un rein artificiel, encore appelé dialyseur qui fait office de filtre et d'un liquide de dialyse (dialysat).

Pour cela une "machine" d'hémodialyse appelée générateur, est nécessaire. Ainsi, le sang sera aspiré au moyen d'une pompe, dans un circuit externe, épuré et réinjecté au patient. Le recours à cette technique nécessite préalablement, la création d'un abord vasculaire permanent, appelé fistule artérioveineuse (FAV). Réalisée chirurgicalement, cette intervention consiste à mettre en communication

une artère et une veine afin d'obtenir un débit sanguin important. La veine artérialisée va progressivement se développer sous l'effet de la pression artérielle. Elle va se dilater (en trois semaines environ) et pourra être ponctionnée. A chaque séance, deux aiguilles sont posées sur cette FAV. Une pour le départ du sang et la deuxième pour le retour. L'hémodialyse se pratique généralement trois fois par semaine, à raison de quatre heures par séance. Ces séances peuvent avoir lieu soit dans un service d'hémodialyse au sein d'un centre hospitalier (dit centre lourd) ou en unité de dialyse médicalisée (dit centre allégé), soit en unité d'autodialyse soit enfin, mais beaucoup plus rare, à domicile.

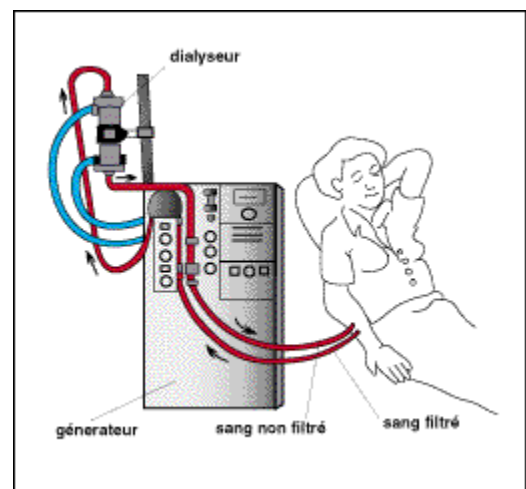


Figure 1: Principe de l'hémodialyse

1.2. Dialyse Péritonéale

Cette méthode utilise le péritoine comme surface d'échange. Le péritoine est une membrane semi-perméable fine, riche en vaisseaux sanguins. Elle tapisse la cavité abdominale et enveloppe les organes formant ainsi un espace virtuel appelé cavité péritonéale. C'est au travers de ce filtre "naturel" que diffuseront les déchets et l'eau en excès contenus dans le sang vers une solution de dialyse (appelée dialysat) introduite par l'intermédiaire d'un cathéter de dialyse dans la cavité péritonéale. Pour cela une intervention chirurgicale doit être pratiquée, avant de débiter le traitement par dialyse péritonéale (DP), afin de poser le cathéter souple qui sera laissé à demeure. La DP se pratique à domicile, tous les jours. Pour assurer une bonne épuration, le dialysat doit être renouvelé souvent, soit de façon "manuelle" la journée ou "automatisée" la nuit.

Quelque soit la technique d'épuration extra rénale, la dialyse reste le traitement le plus couramment utilisé.

2. La transplantation rénale

C'est le traitement qui se rapproche le plus d'un rétablissement de la fonction rénale normale, mais il implique parfois l'attente prolongée d'un organe compatible. La transplantation augmente l'espérance de vie et améliore la qualité de vie des patients insuffisants rénaux. (3)

IV. LA TRANSPLANTATION RENALE

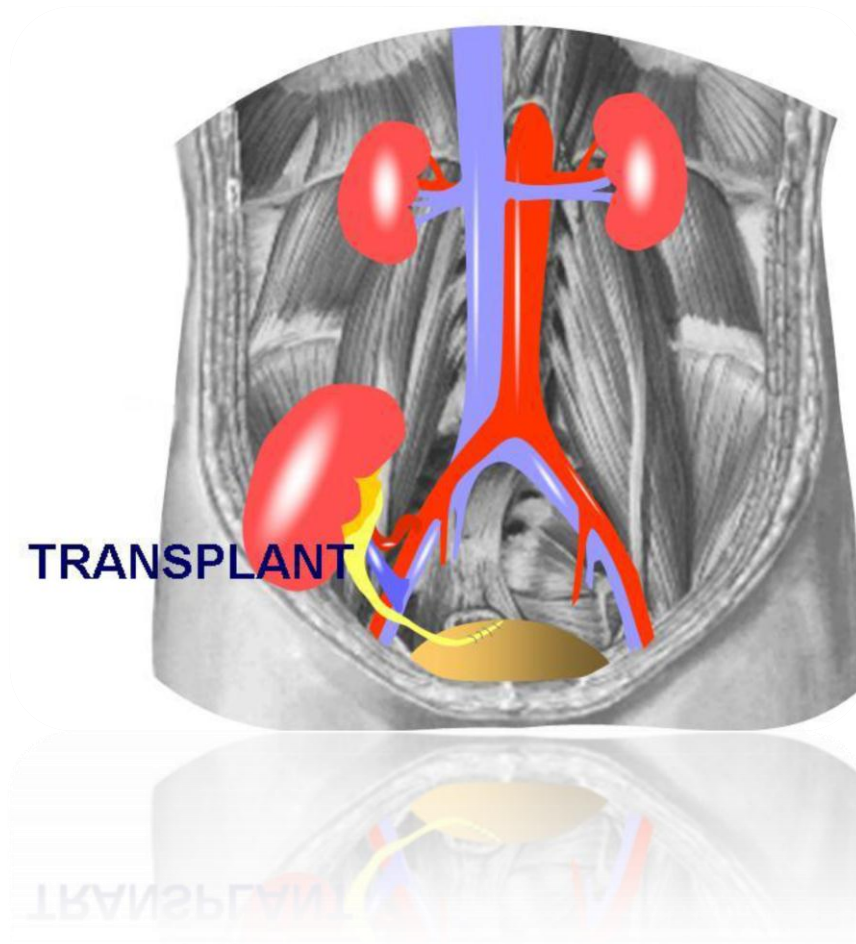


Figure 2: Transplantation rénale

1. Epidémiologie

L'activité médicale de transplantation rénale (TR) est née dans les années 1950, par des premières tentatives réussies. Dans les décennies qui suivirent, la mise en place de programmes de greffe a permis de l'ériger comme traitement reconnu des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

1.1. Greffe rénale en France

L'activité de transplantation rénale française est l'une des plus élevées dans le monde : en 2009, 2826 greffes ont été réalisées (44,2 par million d'habitants [pmh]) et on estime à 31 000 le nombre de patients porteurs d'un greffon fonctionnel, soit 46 % des 68 000 patients traités pour insuffisance rénale terminale. La part des greffes préemptives est faible : 3,2 % des malades incidents. L'analyse des besoins montre l'augmentation régulière des inscriptions sur la liste d'attente, + 7 % par an entre 2004 et 2008. L'activité de greffe, malgré sa croissance, est insuffisante

pour couvrir l'augmentation de la demande et les patients s'accumulent sur la liste d'attente (7 000 en 2010). (6)

1.2. Greffe rénale en Algérie

La première greffe rénale en Algérie a été réalisée le 14 juin 1986 au CHU Mustapha à partir d'un donneur vivant apparenté (DVA). La deuxième greffe rénale a été effectuée à la fin de l'année 1987 à partir d'un DVA à l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) Daksi de Constantine. La première expérience de transplantation de rein à partir d'un cadavre a été l'œuvre de l'équipe du Docteur Bendjballah, Chirurgien, et du Professeur Boudhane, Anesthésiste-Réanimateur (Brahamia, 2006). Fin 2002 et début 2003, cette équipe a réalisé six transplantations à partir de reins de cadavres. Ce même établissement a réalisé durant la période 2000 à 2003, soixante-dix autres greffes à partir d'un DVA.

De 1986 à juillet 2005, il a été réalisé en Algérie un total de 234 transplantations rénales dont 160 greffes dans les CHU d'Alger, 69 au CHU de Constantine et 5 au CHU de Blida. Ainsi, le nombre de greffes rénales réalisées en Algérie n'a cessé de progresser de 2005 à 2011 pour atteindre 6615, soit une réalisation annuelle moyenne de plus de 110 greffes.

Cependant, cette activité de greffe rénale est très en deçà des besoins des insuffisants rénaux chroniques terminaux. Cette situation s'observe dans les données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique terminale. En 2010, il y a eu 16893 malades dialysés alors que le nombre de greffes rénales réalisées est de 68. De plus, près de 7000 insuffisants rénaux chroniques terminaux sont inscrits sur la liste d'attente en vue d'une transplantation et seulement 25 % d'entre eux ont un donneur.

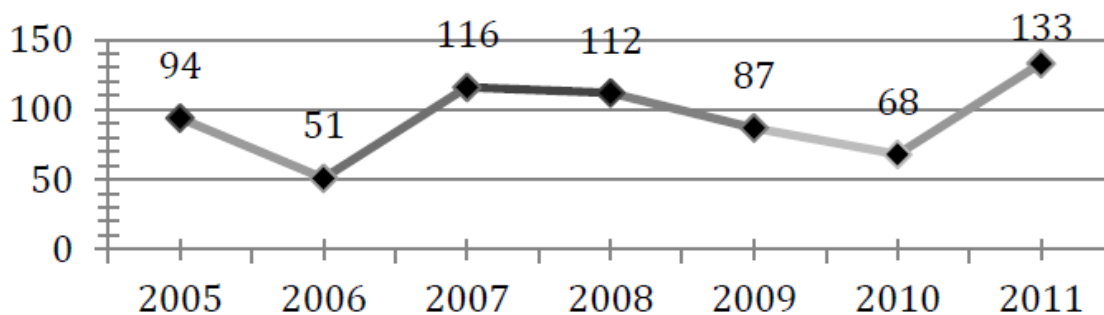


Figure 3: Evolution du nombre de greffes rénales en Algérie de 2005 à 2011

Source : MSPRH

On compte 11 centres greffeurs en Algérie actuellement alors qu'ils étaient au nombre de 4 en 2005, soit une augmentation de 7 points. Ces centres ont réalisé 133 greffes rénales en 2011 sur 243 prévues soit près de la moitié (Cf. Tableau 3).

Tableau 3: Etat des greffes rénales en Algérie en 2011

Etablissement de santé	Nombre de greffes rénales	
	prévues	réalisées
CHU Mustapha	50	18
CHU Béni-Messous	15	16
CHU Bab El Oued	10	01
CHU Annaba	10	02
CHU Blida	14	18
CHU Tizi-Ouzou	15	11
CHU Oran	10	05
EHU Oran	20	10
EHS Daksi	24	01
EHS Dr Maouche	60	40
CHU Tlemcen	15	12
Total	243	133

Source : MSPRH

(5)

2. Indications de la transplantation rénale

Une transplantation rénale peut être envisagée chez tout patient insuffisant rénal chronique, qu'il soit déjà en dialyse ou que celle-ci soit imminente, à condition que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'existe pas de contre-indication absolue. L'âge limite, qui était autrefois de 50 à 55 ans, a pu être régulièrement reculé jusqu'à 70-75 ans grâce à une meilleure utilisation des immunosuppresseurs.

3. Critères de la transplantation rénale

3.1. Critères de sélection des receveurs

3.1.1 Contre-indications absolues

- ✓ Cancer non contrôlé.
- ✓ Infections systémiques actives.
- ✓ Toute condition avec une espérance de vie de moins de 2 ans.

3.1.2 Contre-indications relatives ou temporaires

- ✓ Cancer traité de manière curative (temps d'attente basé sur le type de cancer).
 - ✓ Infections (HCV, HBV).
 - ✓ Affection psychiatrique.
- Pas de limite d'âge « per se », mais patients âgés de plus de 60 ans ont une évaluation plus poussée sur le plan cardiovasculaire et à la recherche d'un cancer latent.
 - Acceptation des patients HIV positifs dont la virémie est indétectable et les CD4 > 200/ul.

3.2. Critères de sélection des donneurs vivants

3.2.1. Contre indications absolues

- ✓ Cancer à l'exception des tumeurs cérébrales non-invasives, des tumeurs cutanées non mélanotiques et non métastatiques et des cancers cervicaux in situ.
- ✓ HIV positif ou comportement à haut risque.
- ✓ Septicémie non contrôlée.
- ✓ HbS Ag positif et/ou Ac anti HBc (peuvent être des contre-indications relatives ; consentement éclairé du receveur nécessaire).
- ✓ Age inférieur à 18 ans
- ✓ Incapable de discernement
- ✓ Clearance de la créatinine < 40ml /ml à 80 ans. (7)

4. Préparation à la greffe

4.1. Receveurs

Le bilan **prégreffe** chez le receveur a trois objectifs principaux :

- S'assurer de la **faisabilité** de la greffe, sur le plan chirurgical et anesthésiologique ;
- s'assurer de l'**absence de foyer infectieux** latent susceptible de s'exacerber sous traitement immunosuppresseur ;
- s'assurer de l'**absence de tumeur occulte** susceptible de s'exacerber sous traitement immunosuppresseur.

L'objectif des premières consultations, parfois même avant l'inscription officielle sur la liste d'attente, est de faire un récapitulatif des antécédents du patient et d'explorer les différents points sus-cités. Ce bilan devra être réactualisé une fois par an pendant toute la durée d'attente, et le dossier tenu à jour afin d'éviter la découverte lors d'un appel pour greffe d'une contre-indication secondaire à un nouvel événement médical.

Le **bilan pré transplantation** doit comporter :

Recueil détaillé des antécédents personnels et familiaux, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, allergiques, transfusionnels, thromboemboliques et hémorragiques ; historique des accès vasculaires ; portage de bactéries multi résistantes si connues ; recueil précis de la néphropathie initiale (analyse de la biopsie rénale si disponible), de son évolution, et évaluation du risque de récurrence ; le groupage tissulaire HLA : il est le « code d'identité » de votre organisme
– la recherche d'anticorps anti-HLA qui peuvent apparaître lors d'une transfusion, d'une grossesse ou d'une précédente transplantation (En cas de situations complexes ou de situations où l'inscription est incertaine, les typages HLA et les sérologies spécifiées seront réalisés après décision d'inscription)

- Examen physique détaillé et notamment : pouls périphériques, pression artérielle, phénotype et examen cutané, poids, taille, IMC
- Bilan biologique : groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières, NFS plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène,
- Sérologies : VIH, VHB, VHC, et après décision d'inscription : CMV, EBV, toxoplasmose, VZV, ainsi que syphilis, HTLV1 et autres éventuelles sérologies pour l'inscription, calcium, phosphates, parathormone, ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT, glycémie à jeûn,
- Bilan infectieux pour déceler un foyer latent qui pourrait se réactiver lors de la prise du traitement anti-rejet après la greffe (consultation dentaire, ORL,...)
- Situation vaccinale et mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur avant transplantation rénale.
- Les examens morphologiques effectués en routine sont : Télé thorax, Echographie Cardiaque, ECG, Echo doppler des membres inférieurs, Echographie abdominopelvienne, UCR, Fibroscopie OGD, examen dermatologique, examen ophtalmologique, Mammographie (pour la femme de plus de 40ans)
- Consultations au sein de l'équipe de transplantation : consultation néphrologique de l'équipe de transplantation, Consultation chirurgicale, Consultation anesthésique, Consultation psychologique ou psychiatrique, si disponible
- Evaluation de la situation sociale du patient.

Le bilan de pré-transplantation peut paraître long, fastidieux et parfois pénible mais il est fondamental. Il est destiné à évaluer le risque de la transplantation et à dépister d'éventuelles pathologies à prendre en compte avant l'inscription. Il permet aussi d'adapter le traitement anti-rejet aux situations particulières. Ce bilan est une garantie de sécurité pour le bon déroulement de la greffe. Dans la plupart des cas, il est effectué en ambulatoire mais une hospitalisation de quelques jours est parfois nécessaire. (8)

4.2. Donneurs vivants

Le bilan du patient candidat à un don de rein suit trois grands axes :

- Premièrement, s'assurer de la compatibilité du donneur potentiel avec le receveur :
détermination du groupe sanguin, typage HLA, cross-match entre donneur et receveur potentiels
- Deuxièmement, s'assurer de la faisabilité de la transplantation sur le plan rénal, et de ne pas faire courir de risque d'IRC au donneur. Le bilan rénal comprend :
 - dosage de la créatininémie, débit de filtration glomérulaire calculé et mesuré,
 - recherche de protéinurie, d'hématurie, ECBU,

- morphologie rénale : TDM abdomino-pelvienne injectée (uro- et angio-TDM) par un radiologue entraîné, pour connaître les mensurations, l'aspect du rein et de l'uretère, le type de vascularisation (nombre d'artères et localisation),
- la fonctionnalité du rein : scintigraphie rénale au DTPA ou au MAG 3 pour mesure isotopique du débit de filtration glomérulaire
- Troisièmement, s'assurer de l'absence de pathologies susceptibles de s'aggraver après le don, de problèmes infectieux ou néoplasiques :
 - bilan biologique général : hémogramme, bilan lipidique, bilan glycémique, urée, ionogramme, calcémie, phosphorémie, bicarbonates, protidémie, hémostase, CRP,
 - bilan cardiaque : ECG, échographie, bilan métabolique, voir Holter tensionnel,
 - bilan pulmonaire
 - échographie abdominale, bilan hépatique, fibroscopie digestive haute,
 - sérologies virales,
 - bilan gynécologique, ORL, ophtalmologique, stomatologique, PSA chez les hommes après 50 ans,
 - électrophorèse des protéines sanguines. (9)

4.3. Donneur en état de mort cérébrale

L'élargissement des critères de sélection des donneurs en état de mort cérébrale permet de diminuer la pénurie actuelle de greffons rénaux, mais conduit à greffer des organes provenant de personnes plus âgées et statistiquement susceptible de souffrir de pathologies plus nombreuses comme une pathologie vasculaire ou tumorale.

Les circonstances d'urgence dans lesquelles se déroulent le bilan du donneur décédé, sa fréquente instabilité tensionnelle, la nécessité d'éviter les examens iodés pour préserver la fonction rénale limitent les possibilités d'une imagerie. L'augmentation de la moyenne d'âge des donneurs cadavériques amène à prélever des greffons chez des patients plus exposés à des pathologies vasculaires ou tumorales. L'imagerie chez ces donneurs repose essentiellement sur l'échographie. La TDM peut être discutée. (10)

5. Déroulement de la greffe rénale

Le donneur doit donc être de même groupe sanguin et, si possible, identique dans le système HLA (cas des vrais jumeaux) ou semi-identique. Les résultats de ces greffes avec donneurs vivants sont meilleurs, car l'intervention est programmée à l'avance (receveur et donneur sont opérés en même temps, par deux équipes différentes, dans deux salles d'opération voisines), il y a une meilleure compatibilité, donc moins de risque de rejet, et, surtout, le rein est de meilleure qualité car il est greffé

immédiatement après le prélèvement. Mais en 2012, seulement 12 % des greffes de rein ont été réalisées en France à partir des donneurs vivants (contre 6 % en 2003). Même si les greffes à partir de donneur vivant sont en hausse, elles restent limitées dans notre pays. En effet, la proportion est beaucoup plus élevée aux Etats-Unis (environ 45 %) et dans certains pays européens, notamment en Allemagne, au Royaume-Uni et surtout en Norvège où 60 % des greffes se font à partir d'un donneur vivant. Pour lutter contre la pénurie d'organes, l'Académie nationale de médecine avait exprimé le vœu que les conditions des greffes avec donneur vivant soient assouplies et étendues aux oncles et tantes, cousins, beaux-frères et éventuellement compagne ou compagnon du receveur. Une révision des lois de bioéthique a par la suite été votée dans ce sens en juillet 2011, élargissant ainsi le cercle des donneurs vivants potentiels. Il est à noter que préalablement au don, le donneur doit passer un entretien avec un comité chargé d'autoriser le prélèvement. Cet entretien n'est pas obligatoire lorsque le donneur est le père ou la mère du receveur, sauf si le magistrat en charge de recueillir le consentement l'estime nécessaire. Une fois l'intervention réalisée, le donneur peut reprendre ses activités professionnelles après 3 à 4 semaines d'arrêt de travail. Le rein peut être conservé pendant 48 heures, à une température de 4°C, après le prélèvement. Lorsqu'un rein prélevé sur une personne en état de mort cérébrale est disponible, l'équipe du centre de transplantation a une heure pour l'accepter. Passé ce délai, il est proposé à une autre équipe. Les malades inscrits sur les listes d'attente doivent donc pouvoir être joints à tout moment et se tenir prêt pour répondre à une proposition de greffe. Aujourd'hui, en pratique, le processus entre le recensement potentiel d'un donneur et l'implantation chez le receveur dure 24 heures environ.

Avant la transplantation, une épreuve de compatibilité lymphocytaire est réalisée en laboratoire, pour vérifier que le malade ne possède pas d'anticorps développés à l'occasion d'une première greffe, d'une transfusion ou d'une grossesse. Ces anticorps seraient capables de réagir contre le greffon et entraîner un rejet suraigu.

L'intervention chirurgicale dure habituellement trois à quatre heures environ. Les reins malades sont laissés en place à moins qu'il n'y ait un risque d'infection ou d'hypertension artérielle. Le nouveau rein est introduit dans la partie inférieure de l'abdomen et raccordé à la vessie. Les vaisseaux sont ensuite suturés. Parfois, quelques semaines sont nécessaires avant que le rein ne se remette à fonctionner et la dialyse doit être maintenue pendant ce laps de temps.

La moitié des patients greffés le sont dans un délai de 15 mois. Cependant, le délai moyen d'attente s'allonge malgré une augmentation de l'activité de greffes : en 2012, il était de 22,4 mois pour la greffe de rein. Certaines personnes sont prioritaires, notamment les personnes en situation d'urgence, celles pour lesquelles il est plus difficile de trouver un rein compatible, car elles ont développé des anticorps ou sont d'un groupe rare, et les enfants. En pratique, depuis 2007, en l'absence de patients prioritaires,

un score d'attribution des greffons rénaux est donné aux patients en liste d'attente en France. Ce système permet à chaque patient de disposer de chances comparables de recevoir un organe en fonction de différents critères bien établis. **(11)**

6. Suivi post opératoire immédiat

Le patient est pris en charge en unité de soins intensifs. La durée moyenne d'hospitalisation est de sept jours en l'absence de complication. L'ablation des tendons peut s'effectuer assez rapidement entre le deuxième et le quatrième jour. Le patient peut bénéficier d'une réalimentation légère à partir du deuxième jour postopératoire et la reprise du transit guidera par la suite la quantité et la nature des apports. Il est habituel de procéder à l'ablation de la sonde vésicale entre le cinquième et septième jour postopératoire selon les habitudes de l'équipe de manière à limiter le risque infectieux tout en permettant la cicatrisation vésicale. Lorsqu'une sonde double J a été mise en place durant l'intervention, celle-ci peut être retirée sous anesthésie locale en consultation à partir de la troisième semaine post transplantation. Les mesures de thromboprophylaxie sont semblables aux interventions chirurgicales. Cependant les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont à éviter jusqu'à ce que le patient retrouve une fonction rénale normale et on leur préférera les héparines non fractionnées. Le lever est permis au deuxième jour. La diurèse et le suivi de la fonction rénale sont les principaux éléments à contrôler. Ces paramètres étant les premiers à faire suspecter une complication aiguë (rejet aigu, thrombose de l'artère rénale ou de la veine rénale).

Les néphrologues ont un rôle primordial dès que le geste opératoire est effectué. Ces derniers gèrent toute la prise en charge médicale de la greffe et notamment, la reprise de diurèse (qui peut être de plusieurs dizaines de litres par jour en postopératoire immédiat) qui nécessite un suivi biologique (ionogramme) et clinique (diurèse) horaire. Enfin après la transplantation rénale, un traitement immunosuppresseur est instauré. Ce traitement a pour objectif de prévenir un rejet du greffon par le système immunitaire du receveur reconnaissant le greffon comme étranger. **(12)**

Le rythme de suivi est variable en fonction du délai écoulé depuis la greffe. Lors des trois premiers mois, il est courant de réaliser deux bilans biologiques (NFS, numération plaquettaire, ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, ECBU) par semaine, associés à une ou deux consultations médicales. Le rythme est ensuite progressivement allégé, jusqu'à arriver à terme à un bilan par mois et une consultation tous les trois mois en moyenne. L'organisation exacte des consultations dépend des équipes. La transplantation rénale rentre dans le cadre des affections de longue durée. Les recommandations publiées par l'HAS en novembre 2007 concernant le suivi des patients transplantés rénaux après 3 mois rappellent que :

Le médecin traitant doit contacter le centre de transplantation en cas de :

- fièvre non expliquée ou non résolutive en 48–72 h,
 - tension ou douleur du transplant,
 - hématurie macroscopique,
 - oligurie ou anurie,
 - élévation de la créatininémie de plus de 20 % par rapport à sa valeur la plus basse après transplantation,
 - anémie, leucopénie, thrombopénie significatives,
 - augmentation significative de la protéinurie,
 - tout événement justifiant une modification majeure du traitement immunosuppresseur,
 - reprise d'une épuration extra-rénale ou proposition de réinscription sur liste d'attente,
 - inclusion du patient dans un essai thérapeutique,
 - patient non observant,
 - indication d'une ponction-biopsie rénale,
 - hospitalisation, quelle qu'en soit la cause,
 - grossesse ou projet de grossesse,
 - diabète,
 - toute pathologie sévère, notamment cancéreuse,
 - décès du patient,
- une consultation annuelle au minimum doit avoir lieu systématiquement dans le centre de transplantation.

Les examens à réaliser systématiquement lors de ces consultations sont :

- un examen clinique ;
- un ionogramme sanguin ;
- un bilan hépatique ;
- une créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire ;
- une protéinurie des 24 h ;
- une bandelette urinaire, un ECBU en cas de positivité de celle-ci ;
- une évaluation des effets indésirables des immunosuppresseurs, de l'observance thérapeutique
- un suivi pharmacologique des immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (anticalcineurines ou inhibiteurs mTOR) ;
- la prise de la tension artérielle ;

- une glycémie à jeun ;
- la pesée, avec évaluation de l'index de masse corporelle ;
- un hémogramme ;
- une calcémie et une phosphatémie.

Le bilan lipidique est à réaliser tous les 6 mois. Les autres éléments de suivi sont fonction de l'orientation clinique et biologique.

7. Bilan annuel

En plus des examens réalisés au cours du suivi normal, celui-ci reprend les grands principes de l'évaluation prégreffe et comporte :

- une recherche des anticorps anti-HLA classe I et classe II ;
- un suivi cardiologique : ECG et échographie cardiaque ;
- un dosage de l'uricémie ;
- un examen dermatologique à la recherche de cancers cutanés, de maladie de Kaposi, d'infections à papillomavirus ;
- une échographie des reins natifs (pour dépister une tumeur rénale) ;
- un suivi osseux (ostéopénie et ostéoporose) : examen clinique, dosage de la 25-OH D3, ostéodensitométrie à 6 mois de greffe puis tous les 2 ans en cas de normalité, annuelle en cas d'anomalie ou de corticothérapie à forte dose
- la réalisation d'un dosage des anticorps anti-HBs avec rappel ou revaccination si le taux

est < 10 mUI/mL ;

- le dépistage d'une infection à BK virus. (9)

8. Traitement immunosuppresseur

8.1.Principes de l'immunosuppression

Un traitement immunosuppresseur préventif est indispensable chez tout patient transplanté. En effet, tout organe étranger implanté dans l'organisme est normalement rejeté sous l'influence des cellules immunocompétentes du système immunitaire, la seule exception étant la transplantation effectuée entre vrai jumeaux, dont l'identité tissulaire est, par définition, absolue.

La réaction de rejet du transplant fait intervenir l'immunité spécifique mettant en jeu principalement les lymphocytes T et B, doués de la propriété de reconnaître de manière définitive tout

Ag étranger présenté à l'organisme. Il est donc indispensable de supprimer ou d'atténuer la réponse immunitaire de l'organisme du receveur à l'égard du greffon pour permettre sa survie. Les médicaments utilisés dans ce but sont désignés sous le terme générique d'immunosuppresseurs.

Pour instant, il n'existe pas de substances capables de limiter sélectivement leur action aux seuls Ag portés par le greffon. L'état d'immunosuppression généralisée qu'ils provoquent entraîne une diminution des défenses anti-infectieuses et anti-cancéreuses de l'organisme, expliquant ainsi que les complications les plus fréquentes et les plus gênantes de la TR soient la survenue d'infections et l'apparition anormalement fréquentes de tumeurs.

Donc il est nécessaire de trouver, chez chaque malade, un compromis entre une immunosuppression suffisante pour permettre la tolérance prolongée du greffon, mais non excessive, pour éviter d'induire des complications infectieuses. Il va sans dire que le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi de manière indéfinie tant que le greffon est en place et fonctionnel. **(13)**

Le principe de l'immunosuppression est de prévenir le rejet aigu. Il repose sur : Un traitement d'induction qui consiste à associer des traitements immunosuppresseurs à des Ac anti lymphocytaires polyclonaux (thymoglobuline) ou un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2, basiliximab (simulect)

Un traitement d'entretien qui est plus intense pendant les trois premiers mois suivant la transplantation. Il sera modifié progressivement par la suite afin de diminuer le risque d'effets indésirables et ou d'améliorer la tolérance des immunosuppresseurs utilisés au long cours sans pour autant risquer un rejet du greffon.

Le schéma d'immunosuppression d'entretien habituel associe une trithérapie comportant un inhibiteur de la calcineurine, un inhibiteur de l'inosine 5' monophosphate-deshydrogénase (IMPDH) et des corticoïdes. **(14 ; 15)**

8.2. Classe des immunosuppresseurs

8.2.1 Traitements de la phase d'induction

Les traitements d'induction sont utilisés en général directement après la transplantation. Leur choix se fait en fonction de certains paramètres, dont le risque de reprise retardée de fonction du greffon et le niveau de risque immunologique. Les sérums polyclonaux sont préférés en cas de risque immunologique élevé, tandis que les anticorps monoclonaux sont privilégiés en cas de risque immunologique faible. **(16)**

8.2.1.1.Thymoglobuline®

- **Indications**

Il s'agit de globulines anti-thymocytes humains obtenues, en immunisant des lapins, avec des préparations à base de lymphocytes humains. Ce médicament est indiqué en prévention et en traitement du rejet. Il est utilisé en tant qu'agent d'induction de l'immunosuppression pendant deux à neuf jours suivant la greffe de rein. **(16,17)**

- **Pharmacodynamie**

La plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des LT au cours du rejet de greffe sont reconnues par les immunoglobulines de lapins. Les LT sont alors éliminés de la circulation par une lyse dépendante du complément et par un mécanisme d'opsonisation mettant en jeu les cellules monocyto-phagocytaires. La déplétion lymphocytaire touchant les LT constitue le mécanisme d'action de ce médicament.

Les patients traités présentent alors une lymphopénie profonde (déplétion supérieure à 50 % par rapport à la valeur initiale) dès le premier jour du traitement ; celle-ci peut durer plus d'un an après le traitement.**(17)**

8.2.1.2.Simulect®

- **Indications**

Le Simulect® (basiliximab) est indiqué en prévention du rejet aigu après une greffe rénale. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise qu'il doit être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine et de corticoïdes. Une étude a montré que l'incidence des rejets aigus au cours des six premiers mois de la greffe est de 44 % chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction, et de 30 % chez les patients traités par Simulect®.**(18,19)**

- **Pharmacodynamie**

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain ; la partie constante de l'anticorps présente une structure humaine tandis que les parties variables présentent une structure murine.

Cet anticorps est dirigé contre la chaîne α du récepteur à l'IL-2 situé sur la membrane des LT. Il bloque ainsi la fixation de l'IL2 à son récepteur et donc de ce fait l'émission du troisième signal de prolifération qui permet l'entrée des LT dans le cycle cellulaire.

La prolifération lymphocytaire est donc impossible. **(18,20)**

8.2.2. Traitements de la phase d'entretien

8.2.2.1. Anti-métabolites

Ces médicaments s'opposent à la multiplication lymphocytaire car ils limitent l'incorporation de bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN et l'ARN des LT par inhibition de leur production.

Deux molécules sont utilisées en transplantation : l'azathioprine (Imurel®) et les sels de mycophénolate (Cellcept® et Myfortic®) Aujourd'hui, l'azathioprine a été supplantée en termes d'utilisation par le mycophénolate de découverte plus récente. **(16,20)**

✓ Azathioprine (Imurel®)

- **Indications**

L'azathioprine est utilisé depuis longtemps en transplantation. Cette molécule est indiquée en prévention du rejet en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Elle est également prescrite chez les patients atteints de maladies auto-immunes sévères ou cortico-résistantes. **(21)**

- **Pharmacodynamie**

L'azathioprine, convertie en 6-Mercaptopurine (6-MP) dans le foie, agit comme anti- métabolite au niveau de la synthèse des purines. Leur production est donc inhibée :

La synthèse de l'ADN et de l'ARN des lymphocytes en division est alors bloquée. **(21)**

- **Posologie et pharmacocinétique**

La posologie varie de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/jour) et est adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. La prise du médicament est conseillée pendant les repas, pour éviter les effets indésirables gastro-intestinaux.

La 6-MP est métabolisée en dérivé inactif : l'acide 6-thiourique. La xanthine oxydase est responsable de cette oxydation. L'azathioprine et ses métabolites sont éliminés par le rein. **(21)**

✓ Mycophénolatemofétil (Cellcept®), Mycophénolate de sodium (Myfortic®)

- **Indications**

Le Cellcept® et le Myfortic® partagent les mêmes indications. Ils sont prescrits en association avec un inhibiteur de la calcineurine, parfois avec des corticoïdes, chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Le Cellcept® est également indiqué en cas de greffe cardiaque et hépatique. **(22,23)**

- **Pharmacodynamie**

Dans l'organisme, les sels de mycophénolate sont métabolisés en acide mycophénolique (MPA) ; cette molécule inhibe l'inosinemonophosphatedéshydrogénase impliquée dans la synthèse des bases puriques. Leur production est donc inhibée, empêchant la multiplication lymphocytaire.

(22,23)

- **Posologie et pharmacocinétique**

Les sels de mycophénolate sont rapidement absorbés, et présentent une biodisponibilité importante. Le MPA est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison ; le métabolite obtenu est excrété par voie urinaire.

Le Cellcept® et le Myfortic® sont en général prescrits à dose identique chez tous les patients: un gramme deux fois par jour pour le Cellcept® et 720 milligrammes deux fois par jour pour le Myfortic®. (22,23)

8.2.2.2. Glucocorticostéroïdes

- **Indications**

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans un grand nombre de pathologies pour lesquelles leurs propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives sont recherchées. Ils sont utilisés pour la prise en charge des réactions allergiques, des maladies rhumatologiques, des maladies auto-immunes, dans le traitement de fond de l'asthme, ou encore en prévention du rejet après une greffe d'organe.

Autrefois très prescrits et à fortes doses en transplantation, les glucocorticoïdes sont moins utilisés aujourd'hui. Ce désintérêt est lié à l'ensemble des effets indésirables qu'ils induisent et à l'efficacité des nouvelles molécules. La prednisone (Cortancyl®), la prednisone (Solupred®) et l'hydrocortisone sont les glucocorticoïdes couramment utilisés en transplantation. (24, 16, 25,26)

- **Pharmacodynamie**

Les glucocorticoïdes interagissent avec des récepteurs cytoplasmiques spécifiques, qui sont associés à des protéines intracellulaires. Le complexe glucocorticoïde- récepteur se forme en libérant les protéines intracellulaires et est transporté dans le noyau.

Le complexe se fixe sur l'ADN au niveau des éléments récepteurs des glucocorticostéroïdes situés sur la région promotrice des gènes sensibles. Cette interaction va moduler la transcription par l'ARN polymérase.

Le complexe glucocorticoïde-récepteur forme également des complexes avec d'autres facteurs de transcription pour influencer leur fonction. Parmi leurs nombreuses actions, ces facteurs jouent un rôle dans la régulation des facteurs de croissance, des cytokines pro-inflammatoires, et sont responsables de la médiation des effets anti-croissance, anti-inflammatoires et immunodépresseurs des glucocorticoïdes.

L'action immunodépressive peut s'illustrer par quelques exemples. Le complexe glucocorticoïde-récepteur va induire la synthèse de protéines telles que la lipocortine-1 à l'action anti-inflammatoire. Il inhibe certains facteurs de transcription tel que NF-kB qui va bloquer la synthèse d'IL-2 et donc la prolifération des LT. Les glucocorticoïdes ont également une action cytotoxique sur les lymphocytes ; en effet, l'administration réduit la taille et le contenu en lymphocytes des ganglions lymphatiques et

de la rate. (27, 25,26)

- **Posologie et pharmacocinétique**

L'absorption des glucocorticoïdes est rapide. Leur métabolisation est majoritairement hépatique, le cytochrome 3A4 intervenant peu. L'élimination des métabolites se fait par voie urinaire.

Les posologies initiales sont progressivement diminuées jusqu'à atteindre une dose minimale ou l'arrêt total, dans le but de limiter la survenue d'effets indésirables.(24,25)

8.2.2.3. Inhibiteurs de la calcineurine

La catégorie des immunosuppresseurs appelée « anti-calcineurine » ou « inhibiteurs de la calcineurine » constitue la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients greffés.

Deux molécules sont disponibles : la ciclosporine et le tacrolimus.

L'efficacité des deux molécules est comparable dans la prévention du rejet aigu. Le choix de la molécule est guidé par les habitudes de prescription de l'équipe de transplantation, et surtout par les effets indésirables induits par ces molécules.(24,20)

- ✓ **La ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®)**

- **Indications**

La découverte des propriétés immunosuppressives de la ciclosporine a permis un essor considérable dans le domaine de la transplantation d'organes pour prévenir le rejet. Elle est aujourd'hui encore utilisée pour la plupart des greffes d'organes, mais cependant moins fréquemment qu'auparavant, puisque concurrencée par des molécules plus récentes.

La mise au point d'une microémulsion de ciclosporine, améliorant sa biodisponibilité, a rendu l'utilisation du Néoral® quasi exclusive. Il se présente sous deux formes : en solution buvable ou en capsules. (24, 20, 26,28)

- **Pharmacodynamie**

La ciclosporine se fixe à une protéine intracellulaire de la famille des immunophilines : la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline se lie à une phosphatase cytoplasmique, la calcineurine, et l'inhibe.

La calcineurine est nécessaire à l'activation du facteur de transcription NF-AT, impliqué dans la synthèse des interleukines par les lymphocytes et en particulier celle de l'IL-2. Les voies de transduction des signaux d'activation des LT sont alors interrompues ; les lymphocytes sont bloqués en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. (26,28)

- **Posologie et pharmacocinétique**

La ciclosporine doit être administrée en deux prises séparées de douze heures. Les propriétés pharmacocinétiques de la ciclosporine induisent une variabilité inter et intra personnelle, associée à un index thérapeutique faible ; la surveillance des concentrations sanguines est nécessaire. Elle doit être

effectuée régulièrement pour détecter un sous-dosage qui rendrait la ciclosporine moins efficace ou un surdosage qui la rendrait toxique.

Une fois absorbée, une grande proportion du principe actif est liée aux protéines plasmatiques. La ciclosporine est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P et est fortement métabolisée par le foie via le cytochrome P450-3A4. (24, 20, 26,28)

✓ **Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)**

- **Indications**

Le tacrolimus est une molécule de la famille des macrolides, extraite à partir d'une culture de *Streptomyces sukubaensis*

A l'heure actuelle, le tacrolimus a supplanté la ciclosporine en termes d'utilisation. Cette molécule est indiquée en prévention du rejet chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques, mais également en traitement du rejet résistant à d'autres immunosuppresseurs.

De nombreuses similitudes sont partagées entre la ciclosporine et le tacrolimus. En effet, le mécanisme d'action, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont comparables. Le tacrolimus semble plus puissant que la ciclosporine ; les doses administrées pour obtenir l'immunosuppression sont plus faibles (de 10 à 100 fois plus faible) que celles nécessaires pour la ciclosporine. (24, 26,29)

- **Pharmacodynamie**

Le mécanisme d'action du tacrolimus est semblable à celui de la ciclosporine. Le tacrolimus se fixe à l'immunophiline FK. Le complexe formé se lie alors à la calcineurine et l'inhibe. Le facteur de transcription NF-AT ne peut être activé ; ce qui bloque les voies de transduction des signaux d'activation des LT.(26, 29,30)

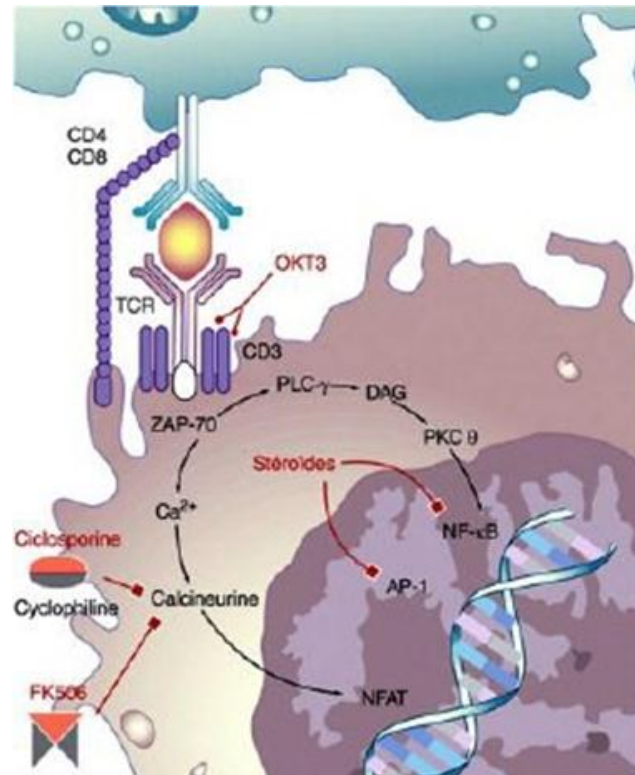


Figure 4: Mécanisme d'action de la ciclosporine, du tacrolimus et des glucocorticoïdes(31)

- **Posologie et pharmacocinétique**

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus augmentent à jeun ; le médicament doit être pris une heure avant, ou deux heures après les repas. Si le patient ne respecte pas ces indications, il est important de lui rappeler de toujours prendre son médicament de la même façon ; la posologie du médicament étant déterminée par les dosages régulièrement effectués.

Le Prograf® est administré en deux prises, le matin et le soir, séparées de douze heures. Le respect de cet intervalle est essentiel pour assurer un taux sanguin stable au cours de la journée.

L'Advagraf® correspond au tacrolimus à libération prolongée ; il est administré une fois par jour le matin, à distance du repas. Le Prograf® est parfois remplacé par de l'Advagraf®, pour permettre au patient de n'avoir qu'une prise par jour et apporter un gain en matière d'observance.

Le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques. Ce substrat de la glycoprotéine P subit une métabolisation hépatique, principalement par le cytochrome P450-3A4, avant d'être éliminé par voie biliaire. (26, 29,30)

8.2.2.4. Inhibiteurs de la m-Tor

- **Indications**

Le sirolimus et l'évérolimus sont des macrolides de structure similaire, proche de celle du tacrolimus

Le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®), sont indiqués en prévention du rejet, chez les patients greffés du rein présentant un risque immunologique faible à modéré. Le Certican®

est également indiqué en cas de greffe cardiaque. La ciclosporine et les corticoïdes sont en général associés pendant les deux ou trois premiers mois ; la ciclosporine est parfois arrêtée après ce délai.

Les inhibiteurs de la m-TOR ont l'avantage de ne pas induire de néphrotoxicité ou d'hypertension. Ils sont donc prescrits dans les cas où l'on cherche à éviter la prescription de tacrolimus ou ceux où l'on cherche à diminuer ou à arrêter la ciclosporine. Ils ne sont en général pas prescrits directement après la greffe, en raison du retard de cicatrisation qu'ils peuvent induire.

(20,32 ,33)

- **Pharmacodynamie**

La protéine m-TOR est indispensable à la progression du cycle cellulaire, par son implication dans une cascade de phosphorylation de kinases qui permet le passage des lymphocytes de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire. Le sirolimus et l'évérolimus interagissent avec le FKBP-12. Le complexe formé bloque la protéine m-TOR, et donc inhibe l'activation lymphocytaire.(20,32 ,33)

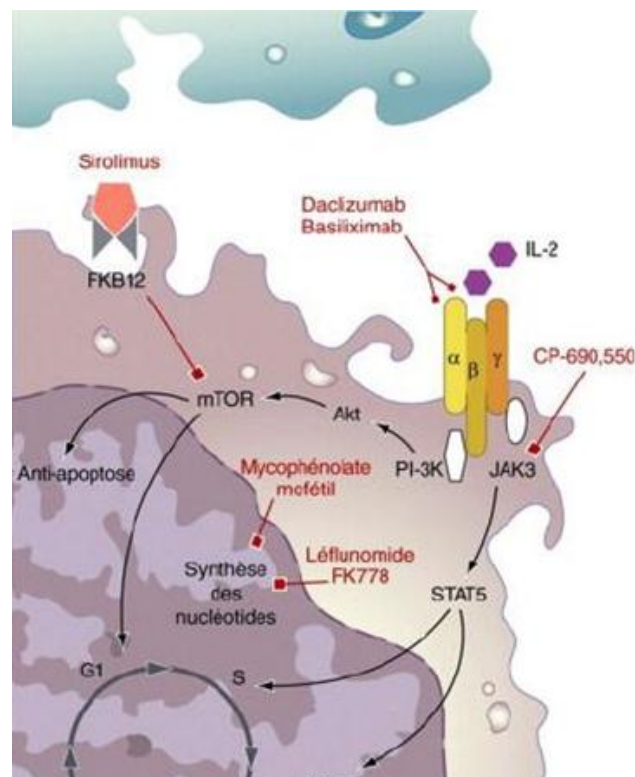


Figure 5: Mécanisme d'action du sirolimus, du mycophénolate, de l'azathioprine et du basiliximab(31)

- **Posologie et pharmacocinétique**

Le sirolimus et l'évérolimus sont faiblement résorbés ; l'alimentation impacte en réduisant encore leur absorption. Il est donc recommandé de prendre ces anti-rejets toujours de la même façon (avec ou sans nourriture), à heure fixe.

Le sirolimus, doté d'une longue demi-vie, est à prendre une fois par jour tandis que l'évérolimus est à prendre deux fois par jour. Comme pour la ciclosporine et le tacrolimus, le contrôle régulier des taux sanguin est indispensable pour l'adaptation posologique.

Le sirolimus et l'évérolimus sont des substrats du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P ; ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le sirolimus est également un substrat du cytochrome 3A5.(32,33)

8.2.2.5.Bélatacept

Le bélatacept (Nulojix®) d'apparition récente, est une protéine de fusion, produite grâce à la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de hamster chinois.

- **Indications**

Ce médicament est prescrit, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, pour prévenir le rejet chez les adultes transplantés rénaux. Une induction thérapeutique par Simulect® est recommandée.

- **Pharmacodynamie**

Le bélatacept se fixe aux récepteurs CD80 et CD86 situés à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, inhibant ainsi l'interaction avec la molécule CD28 du LT.

La co-stimulation des LT est bloquée et de ce fait, leur activation. Ce médicament a montré une efficacité comparable à la ciclosporine en prévention du rejet aigu.

- **Posologie et pharmacocinétique**

La posologie de ce médicament, administré par voie veineuse, est particulière. La première administration se fait le jour de la transplantation avant l'intervention ; elle sera répétée le cinquième, le quatorzième, le vingt-huitième jour, ainsi qu'au cours de la huitième et la douzième semaine.

L'administration à demi-dose se fera toutes les quatre semaines, à partir de la seizième semaine. Ce mode d'administration mensuelle par voie veineuse intéresse par l'amélioration de l'observance qu'il peut engendrer. (16,34)

8.3.Dosage des immunosuppresseurs

Les différents immunosuppresseurs doivent, pour être efficace, être correctement dosés. En effet, une posologie* trop faible rendrait le traitement inopérant en ne prévenant pas le rejet, tandis qu'une posologie trop élevée le rendrait nocif en augmentant considérablement les effets secondaires.

Pour éviter ces cas de figures, plusieurs techniques de dosage ont été élaborées.



Figure 6: Analyseur EMIT

Parmi elles, les « techniques automatisées sur analyseurs ».

La rencontre du Dr Parant et l'observation d'un dosage nous ont donné l'exemple du Tacrolimus. Ce dosage s'est effectué avec l'analyseur EMIT, à une fréquence d'un mois environ.

Ce test met en relation plusieurs réactifs. Tout d'abord, du Tacrolimus marqué d'enzyme ainsi que des Anticorps anti-tacrolimus. Le sang du patient est alors ajouté par prélèvement avec un tube EDTA. S'il ne contient pas de Tacrolimus, l'ajout du réactif à l'enzyme ne marque aucune réaction : l'activité enzymatique est inhibée.

En revanche, si le sang contient du Tacrolimus, certaines molécules marquées à l'enzyme ne seront pas liées à un anticorps permettant ainsi à l'enzyme de réagir avec le réactif ajouté.

Cependant, cette différence est étudiée par une machine afin d'augmenter la fiabilité des résultats. Cet analyseur use alors de la spectrophotométrie et d'une courbe d'étalonnage pour déterminer la quantité de Tacrolimus restante dans le sang.

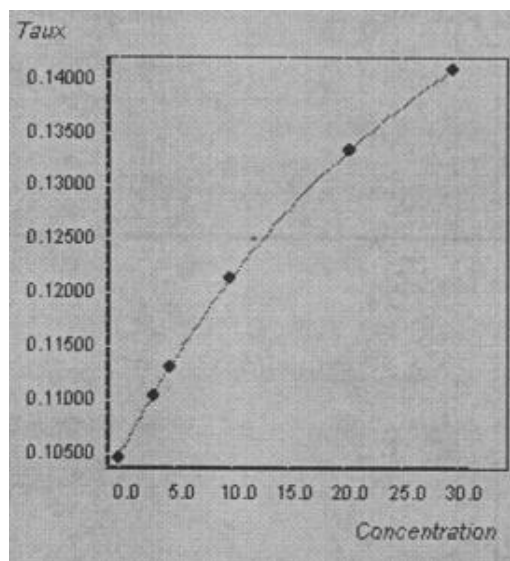


Figure 7: Courbe d'étalonnage du tacrolimus par un EMIT

Enfin, des courbes déterminant les normes de cette dose permettent de déterminer si la posologie est correcte ou si l'organisme métabolise trop ou pas suffisamment le médicament.

Ce dosage s'effectue sur du sang total. Pour l'extraire, les échantillons de sang sont agités afin qu'ils ne coagulent pas, sont pipetés avec du Méthanol Pur et un réactif prétraitement. Ils sont ensuite vortexés et centrifugés pour obtenir un mélange homogène.

Un surnageant apparaît alors et est dosé après avoir été transféré dans un godet.

Il existe d'autres techniques de dosage, comme la chromatographie, qui varient en fonction de l'immunosuppresseur dosé. (35)

9. Complications de la transplantation rénale

Ses complications potentielles sont nombreuses, même si elles surviennent rarement. Les problèmes sont totalement différents selon que l'on se situe immédiatement après la greffe (à court terme) ou à une plus longue échéance.

9.1. Nécrose tubulaire aiguë (tubulonéphrite aiguë)

Il arrive que le rein greffé ne se remette pas immédiatement à fonctionner. C'est la conséquence de petites lésions du greffon au cours du prélèvement ou lors de la période de conservation (temps d'ischémie froide), surtout si elle a été prolongée. Ces lésions sont réversibles. Dans ce cas, le recours à quelques séances de dialyse est nécessaire, pour laisser au rein le temps de se mettre en marche. En général, cela se produit au bout de quelques jours ou quelques semaines.

9.2. Infections

Le traitement antirejet diminue la réponse du système immunitaire et rend les patients plus fragiles vis-à-vis d'une infection. Cette fragilité est surtout importante dans la période précoce après la transplantation (essentiellement durant les trois premiers mois), et s'atténue avec le temps. Des traitements dits « prophylactiques », comportant en général plusieurs antibiotiques, sont alors prescrits. Ils sont destinés à prévenir les infections liées aux différents microbes (bactéries, virus, parasites, champignons). L'infection reste néanmoins la première cause de mortalité précoce en transplantation rénale. La fièvre chez une personne transplantée doit donc toujours être considérée comme le témoin d'une infection potentiellement grave nécessitant un diagnostic et un traitement rapides. Il ne faut donc surtout pas hésiter à prévenir votre médecin en cas de fièvre.

9.3. Diabète

Après greffe rénale, environ 10% des patients développent un diabète, qui peut survenir précocement ou plus tardivement, plusieurs années après la greffe. Il faut noter que ce diabète peut être transitoire. Un diabète survient particulièrement lorsque la personne était « pré-diabétique » ou avait des facteurs de risque de diabète comme l'obésité.

Il nécessite un régime adapté, un traitement médicamenteux très particulier, et parfois le changement du traitement immunosuppresseur.

9.4. Effets indésirables du traitement immunosuppresseur

Chaque médicament, et les médicaments anti-rejets ne font pas exception, est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, qui peuvent amener à en modifier la posologie. D'une façon générale, le traitement immunosuppresseur ne doit pas être trop « fort », tout en gardant son efficacité pour assurer la tolérance du greffon. Il est assez fréquent, même à long terme, de modifier le traitement en remplaçant un médicament par un autre.

9.5. Récidive de la maladie initiale

Certaines maladies, heureusement très rares, qui ont entraîné l'insuffisance rénale chronique et la nécessité de la dialyse ne sont en réalité pas des maladies d'origine rénale. Ce sont des maladies générales, qui ont touché le rein, soit isolément, soit avec d'autres organes. Certaines de ces maladies peuvent récidiver. Les plus communes sont certaines formes très particulières de glomérulonéphrites.

9.6. Cancer

On estime qu'en moyenne, le risque de survenu d'un cancer chez une personne transplantée est multiplié par 4 par rapport à la population générale. (36)

Le principal facteur qui explique cette augmentation est lié à la diminution du système immunitaire et à l'intensité du traitement immunosuppresseur. Certaines infections virales, dont le développement est favorisé par l'immunosuppression, jouent également un rôle très important dans le développement de cancers post transplantation (par exemple les virus EBV, de l'hépatite B et C, les papillomavirus...).

9.7. Maladies cardio-vasculaires

Les principaux risques concernent l'hypertension artérielle (dont on estime qu'elle concerne 50 à 60% des transplantés rénaux et qui est définie par une tension systolique supérieure à 130 mm de mercure) et l'athérosclérose (accumulation de graisses dans la paroi artérielle, dont les conséquences, et en particulier l'infarctus du myocarde, constituent à l'heure actuelle une des premières causes de mortalité après la greffe). La surveillance de ces complications cardiovasculaires est importante après la greffe puisque des mesures préventives et thérapeutiques peuvent être prises, notamment pour diminuer l'impact des facteurs de risque (âge de plus de 50 ans, tabagisme, antécédents familiaux, taux élevé de cholestérol, etc.). L'arrêt du tabagisme est tout particulièrement recommandé.

9.8. Maladies hépatiques

Les hépatites virales (Surtout les hépatites B et C contractées avant la greffe) évoluent plus rapidement après la greffe. L'infection se poursuit, favorisée par le traitement immunosuppresseur, sans que l'organisme puisse se débarrasser spontanément du virus. Ceci nécessite une surveillance spécialisée régulière, et des traitements antiviraux appropriés. (37)

9.9. Rejets

En fonction du mécanisme en cause et du délai de survenue après la transplantation, plusieurs types de rejets ont été définis.

On distingue :

- † Les rejets cliniques se traduisant par une élévation de la créatininémie
- † Les rejets infra-cliniques, asymptomatiques, découverts sur une biopsie de dépistage systématique.

9.9.1. Rejet hyperaigu humoral

Lié à l'existence d'anticorps préformés avant la greffe, dirigés contre les antigènes HLA présents sur l'endothélium vasculaire du greffon.

Il se traduit par une thrombose du greffon survenant dans les minutes (rejet hyperaigu immédiat) ou dans les 10 premiers jours post-transplantation (rejet hyperaigu retardé). Sa survenue est prévenue par la réalisation systématique du cross-match qui en a fait une entité très rare de nos jours.

9.9.2. Rejet aigu cellulaire

Incidence : 15 % au cours de la première année.

Il est lié à l'infiltration du greffon rénal par des lymphocytes cytotoxiques responsables d'un infiltrat interstitiel et ciblant l'épithélium tubulaire du greffon.

La biopsie montre l'infiltrat cellulaire dans l'interstitium et dans les tubules (tubulite).

Le traitement repose sur les corticostéroïdes à fortes doses.

Le pronostic est en générale bon avec une réversibilité des lésions le plus souvent.

Sa survenue est favorisée par une inobservance du traitement immunosuppresseur.

9.9.3. Rejet aigu humoral

Il est lié à l'agression de l'endothélium du greffon par des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur.

La biopsie montre typiquement des cellules mononuclées et des polynucléaires neutrophiles dans les capillaires glomérulaires (glomérulite) et péri-tubulaires (capillarite péri-tubulaire). Parfois associées à des dépôts de complément (C4d) le long des capillaires péri-tubulaires.

Le diagnostic repose sur l'association des anomalies histologiques et de la présence dans le sérum d'un anticorps dirigé contre un antigène HLA du donneur.

Le traitement repose sur les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes, parfois associés au rituximab (Mabthéra®).

L'évolution est généralement marquée par une réversibilité incomplète et un passage à des lésions chroniques.

9.9.4. Rejet chronique

Entité histologique à médiation cellulaire ou humorale caractérisée par une altération progressive de la fonction du greffon.

Le rejet chronique humoral est caractérisé par la présence d'un anticorps dirigé contre un antigène HLA du donneur associé à des lésions glomérulaires (aspect en double contour des membranes basales glomérulaires), aussi appelé glomérulopathie d'allogreffe. Il se traduit par une protéinurie et une dysfonction chronique du greffon.

Le traitement est mal codifié et repose sur les mesures de néphroprotection. **(38)**

V. PHARMACO ECONOMIE

1. Définition

Que ce soit pharmaco-économie, socio-économie ou médico-économie, ces termes, souvent mal employés, renvoient aux mêmes notions et traitent des coûts et des conséquences de la décision médicale (préventive, diagnostique ou thérapeutique). **(39)**

La Pharmaco économie est une sous-discipline de l'économie de la santé qui associe les concepts cliniques d'efficacité, sécurité et qualité de diverses procédures en matière de soins de santé, avec des mesures de développement économique. La Pharmaco économie contribue à l'utilisation rationnelle des médicaments en intégrant le coût à des notions de la sécurité, efficacité et la qualité des différents traitements médicamenteux, et pour la recherche de la meilleure relation entre le coût et les résultats. **(40)** Cette discipline émergente se définit comme la description et l'analyse du coût d'une thérapie auprès du système de santé et de la société. Plus précisément, la Pharmaco économie englobe tout le processus d'identification, mesure et comparaison des coûts, risques et bénéfices de programmes, services ou thérapies, en vue de la détermination de l'alternative produisant les meilleurs résultats cliniques rapportés aux ressources investies. **(41)**

L'objectif de cette discipline est donc de confronter les coûts et les conséquences de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. La Pharmaco économie est l'outil privilégié de l'évaluation de l'efficacité, c'est-à-dire du rapport entre coût et performance, des stratégies médicales. Le but premier de la discipline est d'apporter de véritables outils de support aux décideurs de santé afin de réaliser les choix les plus rationnels et pertinents possibles entre les stratégies thérapeutiques disponibles et celles en voie de le devenir. Ainsi, elle permet de comparer et hiérarchiser plusieurs stratégies thérapeutiques. **(42)**

2. Principes méthodologiques de l'évaluation médico-économique

La réalisation d'une évaluation médico-économique peut être faite selon deux approches principales, soit couplée à un essai clinique « trial-based economic evaluation », soit sur la base d'un modèle décisionnel. Lorsque cette évaluation est faite dans le cadre des essais cliniques, l'objectif est de répertorier l'ensemble des coûts et des conséquences durant cet essai clinique. Les résultats obtenus ont un fort niveau de validité en raison du caractère prospectif des données. Les principaux inconvénients sont ceux inhérents aux essais cliniques:

- La durée limitée des études, alors que certains effets d'un traitement peuvent perdurer au-delà de l'essai clinique,

- L'environnement expérimental (choix des patients...),
- La difficulté dans la mesure des ressources consommées (hospitalisation).

Dans ces conditions, la réponse en terme de prise de décision est souvent partielle ou donnée avec des réserves.

Par contre, en dehors du cadre des essais cliniques ou du recueil prospectif des données, le recours à la modélisation mathématique s'impose pour évaluer et synthétiser l'ensemble des informations relatives à un processus de santé et à ses conséquences.

C'est cette méthode qui est la plus utilisée. Elle a l'avantage de permettre de répondre à des questions de santé publique en modélisant ou en simulant des situations clinique par la combinaison de différentes informations (épidémiologiques, cliniques, économiques) issues de différentes sources.

Elle permet d'envisager les conséquences des différentes stratégies sur un horizon temporel long. Les principaux types de modélisation pharmaco-économique sont les arbres de décisions, les processus de Markov et les modèles de simulation.

Ces modélisations présentent toutes des limites. Tout d'abord, une modélisation est par essence même imparfaite. La fiabilité d'un modèle est liée à sa capacité à pouvoir reproduire la complexité d'une pathologie donnée. La modélisation peut ainsi être sujette à des erreurs de structure, à un excès de simplification et à de l'incertitude dans les données. **(43)**

L'absence fréquente dans les études publiées (cliniques, épidémiologiques) de données incluant à la fois toutes les stratégies thérapeutiques et tous les critères de mesure des résultats obligent à agréger des données provenant de sources différentes telles que plusieurs essais cliniques ou des méta-analyses pour construire un modèle.

La réalisation d'une analyse médico-économique va donc s'effectuer en plusieurs étapes allant de l'identification des stratégies à comparer ou à évaluer jusqu'à la présentation des résultats.

2.1. Identification des stratégies

C'est l'étape initiale de cette évaluation médico-économique. L'objectif est de décrire de manière précise chacune des interventions et de déterminer les comparateurs selon le contexte.

Comme stratégie, il peut s'agir de l'option « ne rien faire », de l'option « la plus répandue » dans la pratique actuelle ou encore, de toute stratégie raisonnablement envisageable pour le type de patient choisi.

2.2. Choix du point de vue

Cette étape permet de préciser la perspective dans laquelle on souhaite mener l'analyse. Le choix de ce paramètre est important, car elle détermine la méthodologie de recueil des ressources. Toute analyse médico-économique doit inclure ce paramètre. En pratique, on distingue:

- le point de vue du patient qui est considéré lorsque la prise en charge de sa pathologie lui incombe en totalité ou non,
- Le point de vue du payeur (assurance maladie, mutuelle, ministère...) qui prend en compte tous les soins qu'il rembourse,
- Le point de vue de l'hôpital qui tient compte des ressources hospitalières engagées dans la prise en charge d'une pathologie donnée,
- Le point de vue de la société qui est la perspective la plus globale prenant en compte différents points de vue. C'est celui adopté par les standards internationaux.

2.3. Choix d'un horizon temporel

Il doit être suffisamment long pour pouvoir intégrer toutes les conséquences (histoire de la maladie, interventions et coûts) des stratégies comparées. Il doit être identique pour toutes les stratégies comparées. De façon pragmatique, surtout dans des stratégies de prévention, réaliser une étude pharmaco-économique sur un horizon temporel permettant de couvrir toutes les conséquences d'une stratégie est parfois difficile, voire impossible. La modélisation mathématique permet alors de contourner cet obstacle. (44)

2.4. Choix d'une méthode

En fonction des objectifs, quels que soient le point de vue et l'horizon temporel retenus, les quatre types d'études d'évaluation médico-économique peuvent être choisis. Chacun répond à des objectifs différents et le choix est conditionné par le contexte de réalisation de l'étude et la nature des données disponibles.

2.5. Choix du critère de résultat

C'est une des difficultés de l'analyse médico-économique, car du choix de ce comparateur dépendra l'interprétation des résultats de l'analyse. Le problème du coût de ce comparateur doit également être intégré dans les argumentaires du choix.

Elle va dépendre du type d'étude et de ses objectifs. Différents critères de résultat peuvent être utilisés :

- Le bénéfice clinique qui correspond à l'efficacité pratique ou « effectiveness ». La mesure de cette efficacité devra être explicitée et argumentée. Il s'agit souvent d'unités physiques dites « naturelles » par exemple : nombre de vies sauvées, nombre d'évènements évités, nombres d'années de vie gagnées... etc.
- La qualité de vie liée à la santé évaluée par des instruments de mesure spécifiques,
- Échelonnement au moyen d'échelles visuelles analogiques,
- La disposition à payer,
- Les indicateurs synthétiques de résultats (QALYS, DALYS). (45)

3. Coûts et bénéfices dans le secteur de la santé (Typologie des coûts)

3.1. Etude des coûts

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées autour de ce traitement. On distingue les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles.

Les coûts directs représentent tous les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour sa production. Deux types de coûts directs sont définis :

- Les coûts directs médicaux sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux. Ils englobent les coûts du médicament, des tests diagnostics, les honoraires de consultation des médecins, le traitement d'éventuels effets secondaires, les frais d'hospitalisation...
- Les coûts directs non médicaux correspondent aux dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie : le transport du domicile à l'hôpital, la garde des enfants, l'hôtellerie si nécessaire...

Les coûts indirects sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. D'une façon générale, ils correspondent aux coûts associés au changement de productivité (absentéisme ou perte de rendement). Il s'agit de « manque à gagner », puisque n'est pas produit ce qui aurait pu l'être. Trois types de coûts indirects peuvent être distingués :

- Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille...
- Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient traité, voire même son incapacité à profiter de ses loisirs consécutivement au traitement,
- La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

L'inclusion des coûts indirects dans l'analyse reste un point controversé. La solution la plus raisonnable et raisonnée est de mesurer les coûts indirects séparément et d'en présenter le détail indépendamment des coûts directs. Ce n'est qu'après une analyse de sensibilité que la décision de les inclure ou pas dans l'analyse pourra être prise, tout en restant prudent en cas d'utilisation de ces coûts indirects.

Enfin, les coûts intangibles sont représentatifs des conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. Par exemple, des modifications dans la capacité de se mouvoir ou d'exécuter des tâches quotidiennes. L'expression monétaire de ces coûts reste très complexe. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent énoncés sans être valorisés. **(46; 47)**

Ainsi, dans une évaluation pharmaco économique, les coûts directs sont les coûts les plus largement pris en compte. Ils n'ont pas seulement trait au médicament seul : ils prennent en compte le médicament placé dans son environnement. Cette prise en considération des coûts associés permet une approche rigoureuse de l'environnement économique de la thérapie.

3.2. Etude des bénéfices

Les bénéfices d'un traitement sont extra-économiques d'une part, économiques d'autre part. La constituante extra-économique est évidemment à considérer en premier lieu : elle englobe à la fois les bénéfices cliniques d'un traitement, et des bénéfices dits « humanistes ».

- Les bénéfices cliniques sont évalués à partir de données expérimentales. Il s'agit notamment des résultats de sécurité et d'efficacité relevant des études cliniques. Ces bénéfices deviennent réellement pertinents lors de la disponibilité de résultats dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire lorsque le traitement est mis sur le marché et administré à un très grand nombre de patients.

L'expression de ces bénéfices cliniques est variée : guérison, nombre d'années de survie, amélioration ou suppression de symptômes...

- Les bénéfices « humanistes » sont des bénéfices subjectifs pour le patient ou son entourage, par exemple le degré de satisfaction vis-à-vis du traitement ou la qualité de vie.

Les bénéfices économiques, quant à eux, correspondent aux coûts directs, indirects et intangibles, comparés aux conséquences sur les alternatives thérapeutiques existantes. (48)

4. Différentes types d'études

Toutes les études pharmaco-économiques comparent des alternatives thérapeutiques, et leurs résultats sont exprimés de façon différentielle. Quatre différents types d'études sont pratiqués

- l'analyse de minimisation des coûts ou analyse coût/coût,
- l'analyse coût-efficacité,
- l'analyse coût-utilité,
- l'analyse coût-bénéfice

4.1. Analyse de minimisation des coûts ou coût-coût

Les analyses de minimisation des coûts permettent de répondre simplement à la question "quelle stratégie est la moins chère ?".

Elles ne sont réalisées que dans l'hypothèse où les stratégies comparées ne diffèrent que par les coûts qu'elles mettent en œuvre (l'efficacité et la tolérance de stratégies comparées sont considérées comme identiques). Il peut s'agir, par exemple, de comparer les héparines de bas poids moléculaire entre elles dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie et de déterminer celle qui est la moins coûteuse. Il faut recenser l'ensemble des coûts engagés (nécessaires) et des coûts évités (diminution du temps infirmier, par exemple, ou absence de nécessité d'une surveillance biologique par chacune d'entre elles).

4.2. Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité relie les coûts des stratégies médicales à ses conséquences exprimées en unité physique comme, par exemple, les années de vie gagnées ou le nombre de patients guéris.

La différence de coûts des différentes stratégies rapportée à la différence d'efficacité obtenue à l'issue de ce type d'étude correspond au sacrifice supplémentaire de nature financière qu'il faut consentir pour gagner une unité de santé (49). Ce type d'étude est fréquemment retrouvé dans la littérature.

4.3. Analyse coût-utilité

Le terme utilité signifie ici préférence des individus ou de la société pour un état de santé donné. Sauver une vie est important, mais n'est pas suffisant, il faut également prendre en compte la qualité de vie du patient sauvé par une stratégie thérapeutique. La nécessité de distinguer d'une part un résultat et d'autre part l'utilité de ce résultat peut-être illustré par l'exemple suivant donné par Mike Drummond (50). Cet exemple théorique considère des jumeaux, identiques en tout point, sauf dans leur activité professionnelle, l'un est peintre et l'autre traducteur. Ils se cassent le bras droit. Bien qu'ils souffrent du même handicap, s'il leur était demandé de placer l'hypothèse " avoir un bras cassé " sur une échelle allant de 0 (mort) à 1 (santé parfaite), leurs réponses pourraient différer de façon considérable, compte tenu de l'importance que chacun accorde au mouvement de son bras du fait de son activité professionnelle. Par conséquent, leurs évaluations de l'utilité du traitement (c'est à dire l'amélioration de la qualité de vie grâce au traitement), différent aussi. L'analyse coût-utilité peut-être considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou AVAQ (en anglais QALY : «quality adjusted life-year») (51). Ces AVAQ sont mesurés en ajustant la durée de vie obtenue par le résultat de santé à l'aide des valeurs d'utilité des états de santé correspondants (sur une échelle allant de 0 à 1). Une année de vie en bonne santé compte pour 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année (<1)

Encore très controversée sur le plan théorique, elles sont très utilisées par les équipes américaines pour comparer des protocoles où l'impact sur la qualité de vie est prononcé. C'est, par exemple, les cas lors de comparaisons de traitements anticancéreux qui peuvent améliorer l'efficacité en terme de réponse et/ou de durée de survie, mais surtout en confort de vie ; les résultats sont alors exprimés en années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (52).

4.4. Analyse coût-bénéfice

Dans une analyse coût-bénéfice, les coûts et les résultats sont exprimés dans la même unité, en termes monétaires. L'analyse coût-bénéfice est une évaluation économique globale car les résultats des programmes – que ce soient des gains en survie ou en qualité de vie – doivent être mesurés et évalués.

Pour évaluer les résultats de santé en termes monétaires, il existe trois approches générales :

- 1) l'approche dite du capital humain ;
- 2) l'approche par les préférences révélées,

3) l'approche par les préférences déclarées de la disposition-à-payer.

Pour en savoir plus, le lecteur peut se reporter à l'ouvrage cité en référence (53).

Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose un problème éthique puisqu'en fin de compte cette méthode revient à donner une valeur monétaire à la vie...

Il est à remarquer qu'en France, d'une certaine manière, l'état a fait cette démarche en créant le fonds d'indemnisation des personnes contaminées par le VIH lors de transfusion sanguine. Plus rares, ces études sont par exemple utilisées pour évaluer l'impact économique de stratégies vaccinales ou de stratégies de dépistage (par exemple, décès, morbidité, arrêt de travail, etc...).

5. Techniques de modélisation

En fonction des données disponibles et de l'objectif fixé il est possible de procéder au choix de l'analyse approprié. Les méthodologies statistiques à appliquer sont plus ou moins complexes en fonction du type d'analyse et du contexte dans lequel elle va s'appliquer. Les analyses de minimisation des coûts et coût-bénéfice peuvent s'apparenter à de « simples » soustractions quand les analyses de coût-efficacité et coût-utilité préfigurent déjà de plus « complexes » divisions. Lorsque l'on veut étudier l'intérêt économique d'un médicament utilisé dans une certaine pathologie, il faut pouvoir identifier tous les composantes de la pathologie sur lesquelles le médicament va engendrer des effets. Cela est plus facile à étudier dans le cadre d'une pathologie aiguë sans conséquence à moyen et long terme qu'au cours d'une maladie chronique où de multiples évènements peuvent survenir. La réalité doit parfois être « simplifiée » et modélisée afin de pouvoir procéder à une évaluation médicoéconomique. Mais il faut garder à l'esprit cette citation de Georges Box, statisticien : « All the models are wrong, but some of them are useful » (Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles). Un modèle ne peut représenter parfaitement la réalité.

De plus, les effets des médicaments sont généralement connus à court terme, à travers les résultats d'essais cliniques de « courte » durée. La modélisation peut permettre, à partir de ces données à court terme, d'obtenir des résultats à long terme.

Il existe 2 grandes catégories de modèles :

- Les modèles de simulation déterministes,
- Les modèles de simulation stochastiques.

Un modèle de simulation déterministe est un modèle ne faisant pas intervenir le hasard. Un modèle de simulation stochastique, lui, l'intègre en utilisant des lois de probabilité. La plupart des systèmes de simulation sont stochastiques.

Actuellement, les modèles les plus retrouvés dans l'évaluation économique sont les arbres de décision et les modèles de Markov. Nous aborderons également les modèles de simulation à événements discrets (SED) qui peuvent pallier certaines limites des modèles de Markov.

Un des principes de base à bien intégrer est que tous les modèles sont faux...mais certains sont utiles!

5.1. Arbre de décision

Le recours aux arbres de décision s'est généralisé dans les années 80. (54 ; 55)

Ils représentent la forme la plus simple et la plus fréquente des modélisations.

Ils sont un outil graphique très utile pour aider à identifier et évaluer différentes stratégies cliniques et permettent de représenter de façon pragmatique la séquence logique d'un problème clinique sur une période de temps fixe.

Ces arbres sont basés sur le fait qu'une stratégie thérapeutique se décompose souvent en succession d'événements dont les modalités varient en fonction de la réponse ou des réponses du patient à la stratégie thérapeutique considérée. L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les événements et leurs probabilités. Les arbres comportent des nœuds et des chemins (branches) qui aboutissent aux conséquences respectives des événements ou des décisions qui ont été prises (56). Au final le résultat atteint peut être exprimé sous forme d'une efficacité, d'une utilité et/ou d'un coût monétaire. Les arbres de décision sont à privilégier pour des épisodes aigus ou des maladies de courte durée.

Les limites des arbres de décision sont importantes :

- D'une part, la notion de temps n'est pas prise en compte dans la survenue des événements. Tous les événements d'une évaluation économique qui sont temps-dépendants peuvent difficilement être implémentés. Par exemple, tous les coûts indexés sur le temps prenant en compte l'inflation et autres facteurs ne peuvent être précisés ici
- D'autre part, ces arbres peuvent vite devenir incompréhensibles en cas de pathologie à long terme avec événements multiples.

5.2. Modèle de Markov

Les limites des arbres de décision sont une des raisons pour lesquelles les modèles de Markov sont si utilisés dans l'évaluation économique.

Ils permettent de simuler l'évolution d'une cohorte virtuelle de patients au cours d'une pathologie sur une période déterminée, appelée l'horizon du modèle. La maladie à l'étude est décrite en différents états de santé. Le passage d'un état de santé à un autre (définissant un cycle de Markov, dont la durée est souvent liée à l'évolution de la pathologie ou à l'effet du traitement) est déterminé par des probabilités de transition (fixes ou dépendantes du temps) qui peuvent être

obtenues par l'intermédiaire d'essai thérapeutique, de revue de la littérature et/ou d'étude épidémiologique. A chaque état de santé peut être associé des coûts et données de qualité de vie ; ces états de santé pouvant revenir de façon récurrente tout au long de la modélisation. Enfin, un ou plusieurs états de santé peuvent être des états absorbants, en particulier le décès. L'état absorbant, une fois atteint par un ou plusieurs membres de la cohorte simulée, signe la sortie du modèle pour ce ou ces membres.

Ce type de modèle convient bien pour modéliser les maladies chroniques ou lorsque plusieurs états de santé différents peuvent survenir de façon récurrentes (rémission, séquelles, rechutes...).

Mais ce type de modélisation ne va pas sans limites :

- Le passage d'un état de santé à un autre ne dépend que de l'état présent et pas de ce qui s'est passé auparavant. Le modèle de Markov n'a pas de mémoire. Or il est certain que les probabilités de guérison d'une maladie ne sont pas les mêmes selon que l'on en est à son 1^{er} ou son 3^{ème} épisode de rechute,
- Le temps est fixé. En effet, la durée de chaque cycle est fixe et des évènements de la maladie que l'on simule peuvent être d'occurrence plus ou moins rapide que ces cycles et n'être pris en compte que de façon imparfaite dans un modèle,
- Les états de santé sont exclusifs. Un état de santé ne peut être l'union de deux autres états,
- Les états de santé sont exhaustifs et doivent résumer l'ensemble d'une pathologie. La place à la variabilité individuelle n'est pas permise,
- Les données nourrissant ces modèles sont le plus souvent issues d'essais thérapeutiques où les malades ne sont pas représentatifs de la population de malade en vie réelle ; ceci étant lié aux critères d'inclusion de ces études. Aussi, les résultats des analyses obtenus ne donnent qu'une idée imprécise de l'effet d'un médicament lorsque celui-ci sera employé sur de « vrais » malades. Mais il ne faut pas oublier que ces modèles ne sont que prédictifs de la réalité.

5.3. Modèle de simulation à événements discrets

Ce type de modélisation appartient aux techniques de simulations dites « de trajectoires individuelles de patients » ou simulations « individu-centrées ». Des parcours individuels sont simulés un grand nombre de fois afin d'obtenir une estimation la plus fiable possible du critère d'intérêt (temps sans symptômes, qualité de vie, nombre d'évènements sur une période prédéterminée...). Trois éléments essentiels permettent de définir un modèle de simulation à événements discrets (SED) : les entités, les événements et le temps.

Les entités constituent les items qui évoluent au cours de la simulation. Les entités sont les

patients auxquels on affecte des attributs tels que l'âge, le sexe, l'histoire de la maladie (durée, nombre d'épisodes antérieurs de la maladie par exemple). Ces attributs sont spécifiques à chaque patient simulé et évoluent au gré des évènements : l'âge augmente, le nombre d'épisodes des maladies 'incrémente...

Le deuxième élément majeur constitutif du SED est l'évènement. Il est défini comme tout ce qui peut arriver à un patient (apparition de symptômes, rémission, guérison, décès). Il correspond aux états de santé d'une maladie de Markov. Mais contrairement à ce dernier, la survenue d'un évènement ne modifie pas nécessairement l'état de santé du patient. Les évènements se succèdent de manière logique, ils peuvent éventuellement se répéter, changer ou non l'état du patient, et peuvent changer les attributs du patient pour ainsi modifier les chances d'occurrences d'évènements futurs en fonction du présent, qui est lié à ce qui s'est passé. Il existe une mémoire des évènements que l'on ne retrouve pas dans un modèle de Markov.

La troisième composante est le temps. Une horloge globale est définie au début de la simulation et des variables mémorisent le temps écoulé. Ceci permet de signaler le début et la fin de la période d'analyse. Par ailleurs, des horloges secondaires permettent de mémoriser le temps en fonction de critères prédéfinis. Par exemple, des variables peuvent être implémentées pour retenir le temps passé sans symptômes. Ainsi contrairement aux modèles de Markov, il n'y a pas besoin d'avoir recours à la définition de cycles mentionnés précédemment.

Un modèle SED est plus flexible qu'un modèle de Markov et permet de tenir compte de ce qui s'est passé antérieurement. Mais le SED a également ses limites:

- La flexibilité : le nombre élevé de paramètres utilisés peut rendre les résultats de la simulation difficilement lisibles et interprétables pour un large public,
- Les données nécessaires : le modèle est centré sur l'individu pour lequel on affecte des attributs, une multiplicité d'évènements étant possibles pour chaque individu en fonction de ses propres caractéristiques et de son passé. De nombreuses données doivent être disponibles afin de réaliser ce type de modélisation,
- Le temps : le développement de tels modèles est très long car demande de nombreuses données qu'il faut collecter et de multiples répliques du modèle conceptuel. Cela est très consommateur de temps et donc coûteux(57).

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS ET METHODES

1. Objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact pharmaco-économique de la transplantation rénale (intervention chirurgicale, hospitalisation et suivi post greffe) au CHU Tlemcen.

1.2 Objectif secondaire

Evaluer le cout du bilan prégreffe

2. Lieu d'étude

Cette étude a été effectuée au niveau du service de néphrologie du CHU de Tlemcen.

3. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective allant d'Octobre 2016 à Avril 2017.

4. Population de l'étude

L'étude a été réalisée chez 15 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale au CHU Tlemcen.

4.1 Critères d'inclusion :

- Patients à tous âges, greffés entre 2013 et 2016
- Les deux sexes

4.2 Critères de non inclusion

Patients greffés en dehors du CHU Tlemcen et suivis dans le service de néphrologie du CHU Tlemcen.

4.3 Echantillonnage :

Pendant notre étude, une collecte rétrospective des données a été réalisée sur 15 patients greffés entre 2013 à 2016.

- L'étude a porté sur l'évaluation du cout des bilans pré greffe, de la chirurgie de la transplantation, de la phase d'hospitalisation et du suivi post greffe.
- L'étude de la phase d'hospitalisation a porté sur 15 patients
- L'évaluation de la première année de la greffe a inclus 11 patients
- La deuxième année d'entretien : nous avons inclus 8 patients
- Et dans la 3eme année d'entretien : nous avons inclus 4 patients.

5. Recueil des données

Le recueil des données s'est effectué de manière passive après étude des dossiers des patients greffés au service de néphrologie du CHU de Tlemcen en utilisant un questionnaire (annexe 1) de collecte d'informations afin d'évaluer la maladie et les traitements pris .

6. Exploitation des données

La gestion des données était totalement informatisée. Le logiciel MICROSOFT OFFICE EXCEL 2010 a été utilisé pour la saisie et l'analyse de données collectées par le biais du questionnaire de manière régulière. Les graphes ont été, également, tracés par le logiciel MICROSOFT OFFICE EXCEL 2010.

7. Méthodes

Dans notre étude, nous avons calculé les couts de la transplantation rénale comprenant les bilans et les examens pré greffes, la chirurgie de la transplantation, l'hospitalisation post greffe immédiate et le suivi post greffe.

Les coûts considérés dans notre étude sont les coûts pharmaceutique, c'est-à-dire les médicaments, les consommables, les examens radiologiques et les bilans biologiques effectués dans un établissement public ou privé.

- **Médicaments et consommables**

Nous avons renseigné les prix unitaires des médicaments et des consommables à partir de la liste des tarifs de la pharmacie centrale du CHU Tlemcen.

Concernant les médicaments d'officine, nous avons calculé le prix unitaire à partir du PPA.

- ✓ **Prix des médicaments à usage hospitalier**

Tableau 4 : Prix des médicaments à usage hospitalier

Médicaments	Prix unitaire (DA)
Cellcept Cp 500mg	100,45
Prograf Cp 1 mg	149,93
Prograf Cp 0.5 mg	89,59
Cyclosporine (Neoral)	11352,22
Azathioprine 50mg (Imurel)	15,06
Thymoglobuline inj 25mg	23021,8

Simulect 20 mg	203347,54
Solumédrol 120 mg	110,1
Solumédrol 40 mg	78,12
Solumédrol 20 mg	61,6
Prométhazine (Phénergan)	19,8
lovenox 0,4ml	280,5
Eprex 2000 UI	548,9
Azantacinj	33,66
Mopral 40mg	156,73
lasilix 20mg	20,02
lasilix 40 mg	40,04
Cefizox 1g inj	431,2
Rovalcyte 450 mg	2000
Cefotaxime (Claforan) 1g	52,9
Ciprolon 200 inj	1203,6
Ciprolon 400 inj	3195
Targocidinj 400mg	3685,48
Tienaminj 500mg	707,61
Amikacin 500 mg	70,37
Cymevan 500	2452,96
Perfalgan 1g	145,44
Kayexalate	59,45
Bandelettes urinaires	12
Mimpara 30mg cp	639,8
Sérum salé Isotonique 9% 500 cc	82,72
Sérum Glucosé 5% 500cc	84,21
Ringer lactate 500cc	77
Sérum bicarbonaté	113,89
NaCl ampoule	37,62
KCl ampoule	14,47
Mg ampoule	48,42
Ca ampoule	16,12

✓ Prix des médicaments d'officine**Tableau 5** : Prix des médicaments d'officine

Médicaments	Prix unitaire (DA)
Cortancyl Cp 5mg	5
Clovir Cp 200 mg	24,93
Bactrim faible	7,78
Flagyl 500	18,15
Diflucan 150 mg (1boite)	238,22
Fungizone sirop	394
Dactarin gel buccal	455,64
Cefacidal 500mg	33,32
Ciprolon Cp 500 mg	80,22
Augmentin 1 g sachets	65,67
Augmentin enfant (1 boite)	593,4
Cephadar 500 Cp	80,65
Insuline rapide UI	516,67
Atarax Cp (1boite)	146,18
Huile de paraffine (1 flacon)	125,95
Proton 20 mg	14
Antag 20 mg	14
Lomac 20 mg	13,89
Sintrom 4 mg	6,02
Amlor 10 mg	20,41
Amlor 5 mg	20,41
Atacand 8 mg	43
Tareg 80	58,78
Tareg 160	82,67
Cotareg 12,5/80	74,82
Cotareg 12,5/160	71,77
Lescol 40 mg	29,92
Sectral 200 mg	16,23

Sectral 400 mg	30,2
Loxen Lp 50	10,2
Aspegic 100 mg	5,88
Glucophage 850 mg	4,92
Bandelettes glycémiques	30
Insuline Lantus	4,64
Insuline Rapide	5,4
Smecta sachet (1boite)	399,84
Lopéramide Cp (1boite)	217,5
Acide fucidique crème (1tube)	166,65
Hexamidine solution (1flacon)	109,65
Ciloxan pommade (1tube)	471,32
Hypromellose collyre 3,2mg	227,42
Flicon collyre	153,61
Liposic pommade (1tube)	247,19
Calciferol Cp	20

✓ Les prix des consommables

Tableau 6 : Prix des consommables

Consommables	Prix unitaire (DA)
Champ stérile	77
Compresse stériles 10*10	703,96
Cathéter G 14	17,9
Gants stériles	39,6
Perfuseur	23,65
Tulle gras	100
Sparadrap	9,48
Bistouri	6,56
Ecouvillon	10,73
Eau oxygénée	60
Alcool	30

Bétadine	63,48
Cotton	20
Vide redon	225,97
Bavettes	9,65
Seringue 10	13,8
Seringue 50	36,8
Transfuseur	29,54
Cathéter G 22	17,9

- **Imageries**

Ont été considérés seulement les prix des prestations dans le privé

Tableau 7 : Prix des imageries

Imageries	Prix (DA)
Echographie Abdomino-pelvienne	1200
TDM	7000
ECG	1500
Biopsie du greffon	15500
Télé thorax, ASP	1200

- **Analyses biologiques**

Les patients transplantés font des bilans pour chaque consultation.

Pour les prix des analyses biologiques faits dans les laboratoires privés, nous avons calculé la moyenne de 3 tarifs.

En ce qui concerne les bilans effectués au laboratoire public au niveau du CHU, nous avons calculé le prix de chaque paramètre biologique de la façon suivante :

**Le cout du réactif de paramètre
par patient + le cout des
consommables utilisés**

Remarque: on n'a pas inclus le cout d'investissement de l'appareil ou l'automate parce qu'il est négligeable par rapport au cout du réactif.

✓ **Cout des analyses effectuées dans les établissements publics**

○ **NFS**

Tableau 8 : Méthode de calcul du prix de NFS a l'hôpital

Réactif	Prix	Total Patients	1 patient
Diluant	20 300	273	85.654
La lyse	113 400	475	238.73
Produit	29 400	316	92.84
Stop-lyse	21 000	1900	11
		<u>Prix NFS :</u>	<u>428.224 DA</u>

○ **Bilan d'hémostase**

Tableau 9: Prix du bilan d'hémostase a l'hôpital

VS	50 DA
TP	300 DA
TCA	200 DA

○ **Biochimie :**

Tableau 10 : Prix du bilan de biochimie

Paramètres	Prix (DA)
Glycémie	30
Urée	151,2
Créatinine	392,45
TG	241,2
Cholestérol	241,2
TGO	112,5
TGP	112,5
PAL	87,45
Protide	138,9
Albumine	83,7

Phosphore	87,45
Calcium	98,7
CRP	200
Protéinurie des 24h	200

- **Ionogramme sanguin**

Ionogramme sanguin	1890,73 DA
---------------------------	-------------------

- **Cout des bilans effectués au service de médecine nucléaire**

Tableau 11 : Cout des bilans effectués au service de médecine nucléaire

Paramètres	Prix (DA)
PTH	1941,14
Fibrinogène	260
Tacrolémie	13142,9
Cyclosporinémie	8522,93
Ferritinémie	1749,34
TSH	1161,76

- **Cout de la sérologie microbiologique**

Tableau 12 : Cout de la sérologie microbiologique

HBS	907 DA
HCV	1485,87 DA
CMV IgG + IgM	1338,21 DA
EBV	890 DA
HIV	818,68 DA
Toxoplasmose	2063,3 DA
Rubéole	1961,42 DA
syphilis	897,73 DA

○ Cout des bilans immunologiques

Tableau 13 : Cout des bilans immunologiques

Typage HLA par Luminex	24000 DA
Cross match par LCT	1000 DA
Anticorps anti HLA par Luminex	7300 DA

○ Cout des examens bactériologiques

ECBU et Antibiogramme

Tableau 14 : Cout du ECBU (+) et ECBU (-)

ECBU : (-)	Prix (DA)	Nombre	Prix total (DA)
Lame	105	1	105
Lamelle	50	1	50
Bandelette urinaire	24	1	24
Tube sec	11,97	1	11,97
Gants purifiés	5	2	10
Gélose nutritive	21,12	1	21,12
Milieu de Mac Conkey	30,42	1	30,42
Boite de Pétri	9,29	1	9,29
		<u>Prix ECBU (-) :</u>	<u>261,8 DA</u>
ECBU (+)			
ECBU (-)	460,98	1	460,98
Plaque Walkway	35700	1	35700
		<u>Prix ECBU(+):</u>	<u>36160,98 DA</u>

Antibiogramme	600 DA
---------------	--------

Hémoculture

Tableau 15 : Cout d'une hémoculture

Consommables	Prix unitaire (DA)	Nombre	Prix total (DA)
Bouillon culture	196.00	2	338.00
Gélose sang cuit	21.13	1	21.13
Boite de pétri	9.29	1	9.29
Seringue 10 cc	9.21	1	9.21
Gants non stériles	5.00	2	10.00
Ecouvillon	10.73	1	10.73
Lame	105.00	1	105.00
Bleu de méthylène	3.00	5	15.00
Plaque de Walkway	35700.00	1	35700.00
	<u>Prix de l'hémoculture (+) :</u>		<u>36218.36 DA</u>

L'examen de la tuberculose (Recherche de BK dans les crachats)

Tableau 16 : Cout d'un examen de la tuberculose (Recherche de BK dans les crachats)

Consommables	Prix unitaire (DA)	Nombre	Prix total (DA)
Boite de crachat	52	1	52.00
Lame	105.00	1	105.00
Coloration de Ziehlneelson	248.40	1	248.40
Gants stérile	5.00	1	5.00
Bavette	9.65	2	9.65

Prix du BK dans les crachats : 429.70 DA

✓ **Cout des analyses effectuées dans les établissements privés****Tableau 17** : Cout des analyses effectuées dans les établissements privés

Paramètres	Prix (DA)
CRP	433,33
Protéines urinaire 24h	300
Temps de saignement	200
ASLO	200
Fibrinogène	350
Sérologie de brucellose Séro- diagnostique de WIDAL et Felix	1850
PTH	1100
Examen Bactériologique des selles	1000
Examen des IFN gamma pour diagnostic tuberculeuse	12000
Recherche des AC anti HLA	7300
Typage des Ag HLA + cross match	25000
Electrophorèse des protéines sériques	1600

7.1 Méthode de détermination du cout des examens pré greffe :

Avant la transplantation rénale, le patient doit subir un examen clinique et des examens para cliniques, (voir fiches pré greffes des donneurs/receveurs en annexe n° 2). Quelques-uns sont effectués dans des établissements publics, d'autres dans des établissements privés.

Concernant les analyses biologiques, leur prix ont été cités plus hauts.

Pour les examens complémentaires, leur prix dans les établissements privés sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Cout des examens complémentaires

Examens complémentaires	Prix (DA)
Téléthorax	1500
Echographie abdominopelvienne	1300
UCR	5000
Echodoppler des membres inferieurs	2500
ECG	1500
Echographie cardiaque	2000
Fibroskopie OGD	4500
Scintigraphie rénale	7000
Angioscanner rénal	22000
Examen ORL	1500
Examen ophtalmologique	1200
Examen dermatologique	1200
Examen stomatologique	1000
Examen gynécologique avec frottis	4000

7.2 Méthode de détermination du cout pharmaceutique de la chirurgie de la transplantation

Ce cout englobe le cout du prélèvement du rein du donneur et l'implantation du rein chez le receveur. Nous n'avons estimé que le cout des drogues et du consommable utilisés pendant la chirurgie

Tableau 19 : Cout de drogues utilisées pendant la chirurgie

Drogues	Prix unitaire (DA)
Atracurim (Curare)	515
Propofol (Diprivan)	46,24
Loxen 0,1mg	34,97
Héparine Sodique	49,45
Solumédrolinj 120 mg	110,1

Perfalgan inj 1g	145,44
Sevoflurane 1,5%	13379,85
Sérum Salé Isotonique 9% (500 cc)	82,72
Fentanyl 10ml	89,86

Tableau 20 : Cout du consommables utilisés pendant la chirurgie

Consommables	Prix unitaire (DA)
Casaque j	320
Kit de chirurgie	791
Drap jetable	301
Seringue 10 cc	13,8
Seringue 50 cc	36,8
Gants stériles	39,6
Lame bistouri 23	6,56
Lame bistouri 11	6,56
Vicryl 2/0	210,61
Vicryl 3/0	252,26
Vicryl 0	204,13
Vicryl 1	198,68
Prenilene 6/0	529,74
PDS 6/0	956,67
Fils de peau 3/0	163,72
Sonde vésicale 18 D	26,4
Clips orange	8400
Clips verte	8400
Cathéter G14	17,9
Cathéter G 16	17,9
Sonde JJ 18	4297,8
Compresse	70,4
Drain de Redon	96,09
Vide Redon	225,97

Poche à urine	27,67
Sparadrap	9,48
Bavettes	9,65
Brosse Bétadine	52,87
Bétadine	63,48
Alcool	60
Eau oxygéné	60
Bottes	15
Callots	8,5
Transfuseur	29,54
Perfuseur	23,65
Canule de Guedel	33
Lunette à oxygène	38
Sonde d'intubation trachéale	99
Sonde d'aspiration	22
Bande à gaz	615,92
Champ stérile	77
Filtre antibactérien	225

7.3 Méthode de détermination du cout pharmaceutique de l'hospitalisation post greffe immédiate:

A la sortie du bloc opératoire, le receveur est transféré en unité de greffe rénale au service de néphrologie ou il reçoit des soins jusqu'à sa sortie (Changements de pansements...).

Durant cette période, Il reçoit un traitement lourd à base de solutés de réhydratation, immunosuppresseurs, anti infectieux... (Voir le protocole d'immunosuppression et de prophylaxie anti-infectieuse, en annexe n° 3(7)).

Aussi, il bénéficie quotidiennement d'analyses biologiques, et si besoin d'examen complémentaires.

La durée moyenne du séjour d'hospitalisation est de 2 à 3 semaines

Les couts pharmaceutiques de l'hospitalisation post greffe immédiate englobent tous les médicaments administrés durant cette période, les consommables utilisés pendant les soins, les analyses biologiques et radiologiques

Le cout des médicaments, du consommable et des analyses biologiques et radiologiques ont déjà été cités plus hauts

7.4 Détermination du cout pharmaceutique annuel post greffe:

Une fois sorti de l'hôpital, le receveur est suivi régulièrement en ambulatoire en consultation néphrologique .Le rythme de suivi, les examens complémentaires demandés et les adaptations thérapeutiques effectués sont résumés sur la fiche de suivi post greffe, (annexe n°4 (58)).

Tout patient greffé et suivi, est systématiquement réhospitalisé si une complication médicale ou chirurgicale apparait.

Le cout pharmaceutique de la première année d'entretien est

Le cout pharmaceutique du suivi ambulatoire de la première année qui suit directement la période d'hospitalisation et qui englobe les médicaments (immunosuppresseurs et autres) et les examens complémentaires

Cout pharmaceutique de l'année de la greffe :

La somme du cout pharmaceutique de la chirurgie + le cout pharmaceutique de l'hospitalisation + le cout pharmaceutique de la première année d'entretien

Cout pharmaceutique de la 2eme et 3eme année post greffe est :

La somme du cout des médicaments pris (immunosuppresseurs et autres) + cout des examens complémentaires durant cette année

7.5 Détermination du cout pharmaceutique du traitement de rejet aigu

Dans la population de notre étude, un seul patient a présenté un rejet mixte humoral et cellulaire et a bénéficié de 05 séances d'hémodialyse et d'un traitement immunosuppresseur comme détaillé sur l'annexe n°5 (7).

***Les prix des immunosuppresseurs** ont déjà été cités plus haut.

***Cout d'une séance d'hémodialyse est de : 7419,46 DA** (estimé à partir d'une étude faite au CHU Tlemcen en 2017)

***Cout d'une séance de plasmaphérèse est de : 66423,4 DA**, comme détaillé dans le tableau

Tableau 21 : Cout d'une séance de plasmaphérèse

Plasmaphérèse	Prix unitaire (DA)	Nombre	Prix total (DA)
Kit de plasmaphérèse	37220	1	37220
Sérum Salé Isotonique 500 CC	82,72	8	661,76
Albumine	3548,38	8	28387,04
Compresse stérile	70,4	2	140,8
Seringue 10 cc	13,8	1	13,8
		<u>Résultat :</u>	66423,4 DA

RESULTATS

I. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1. Répartition selon le sexe :

Parmi les 15 patients qui ont été étudiés, 5 étaient de sexe féminin, soit 33% et 10 de sexe masculin, soit 67%. (Tableau 22)

Le ratio sexe homme / femme était de 2

Tableau 22 : Répartition des patients selon le sexe

Patients	Nombre	Pourcentage
FEMININ	5	33%
MASCULIN	10	67%
Total	15	100%

2. Age :

La répartition des patients par tranches d'âges est illustrée par le graphique 1 (figure 8).

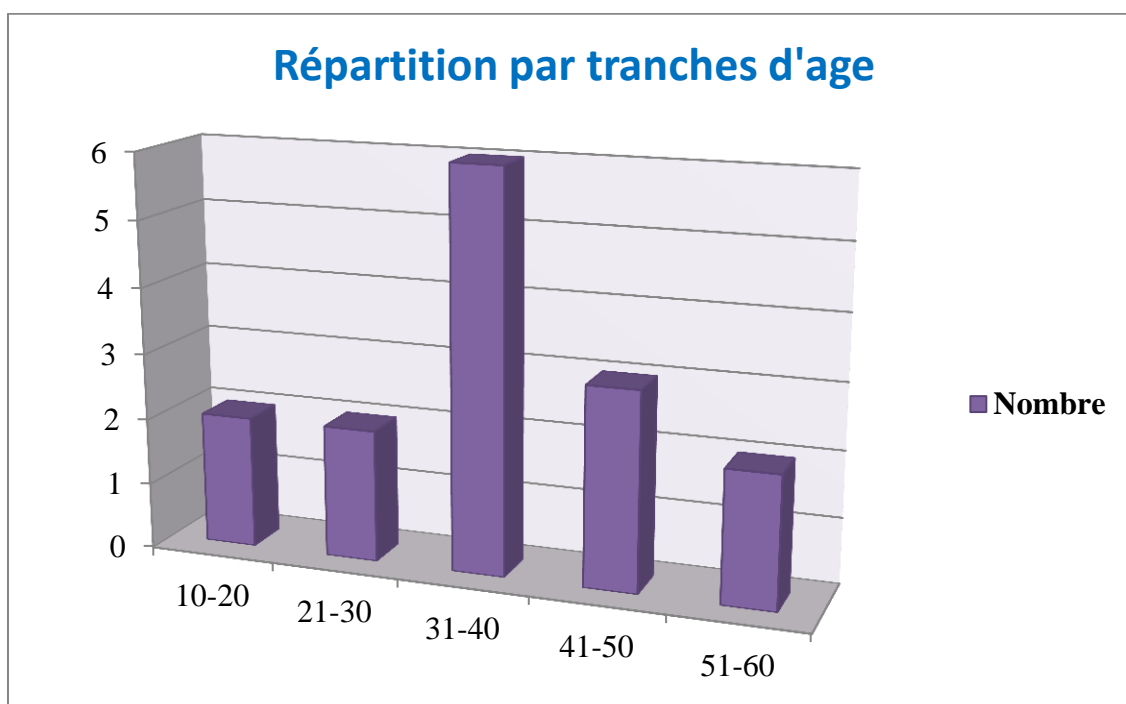


Figure 8 : Répartition des patients par tranches d'âges

La moyenne d'âge des patients était de 35.9 ans \pm 1,73 an, avec un minimum de 10 ans et un maximum de 52 ans.

3. Lieu de Résidence :

La répartition des patients selon leur origine géographique est illustrée dans la figure 9

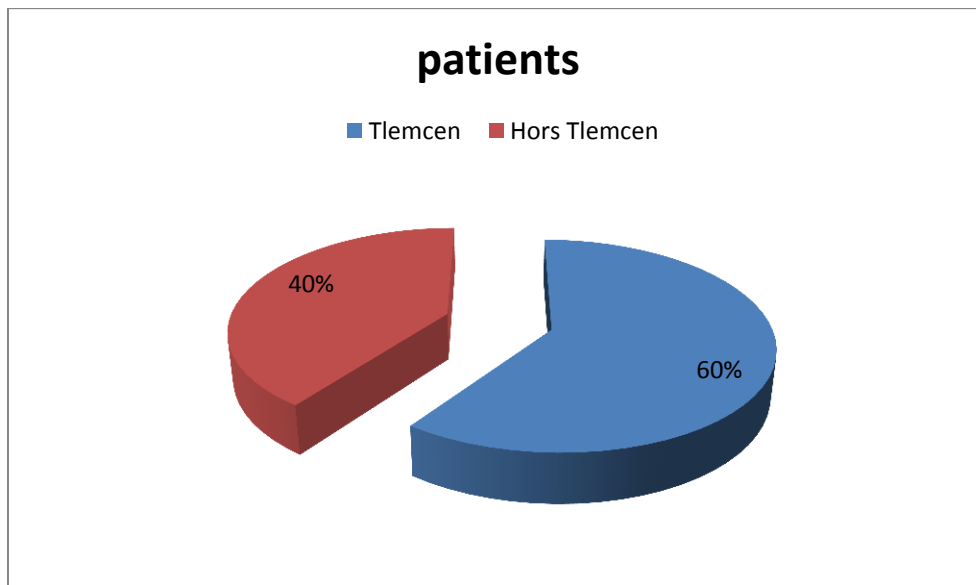


Figure 9 : Lieu de résidence des patients

Plus de la moitié de notre population (60%) résident au niveau de la wilaya de Tlemcen

II. LA TRANSPLANTATION RENALE

1. Néphropathie causale :

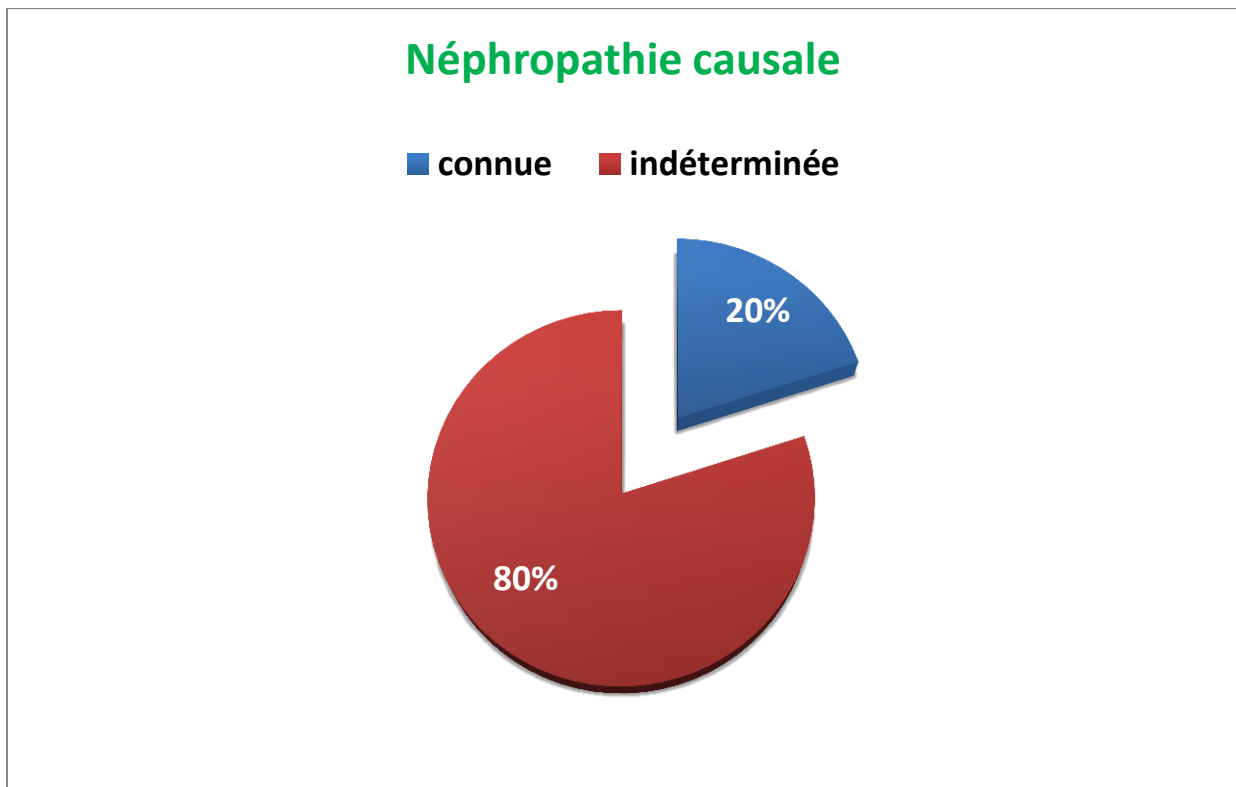


Figure10 : Répartition des patients selon la néphropathie causale

L'étiologie de l'Insuffisance Rénale Chronique terminale était indéterminée chez 80% des patients, et connue chez seulement 20% des malades.

2. Lien de parenté du donneur

Tous les transplantés rénaux du CHU Tlemcen ont bénéficié d'un rein provenant d'un donneur vivant apparenté

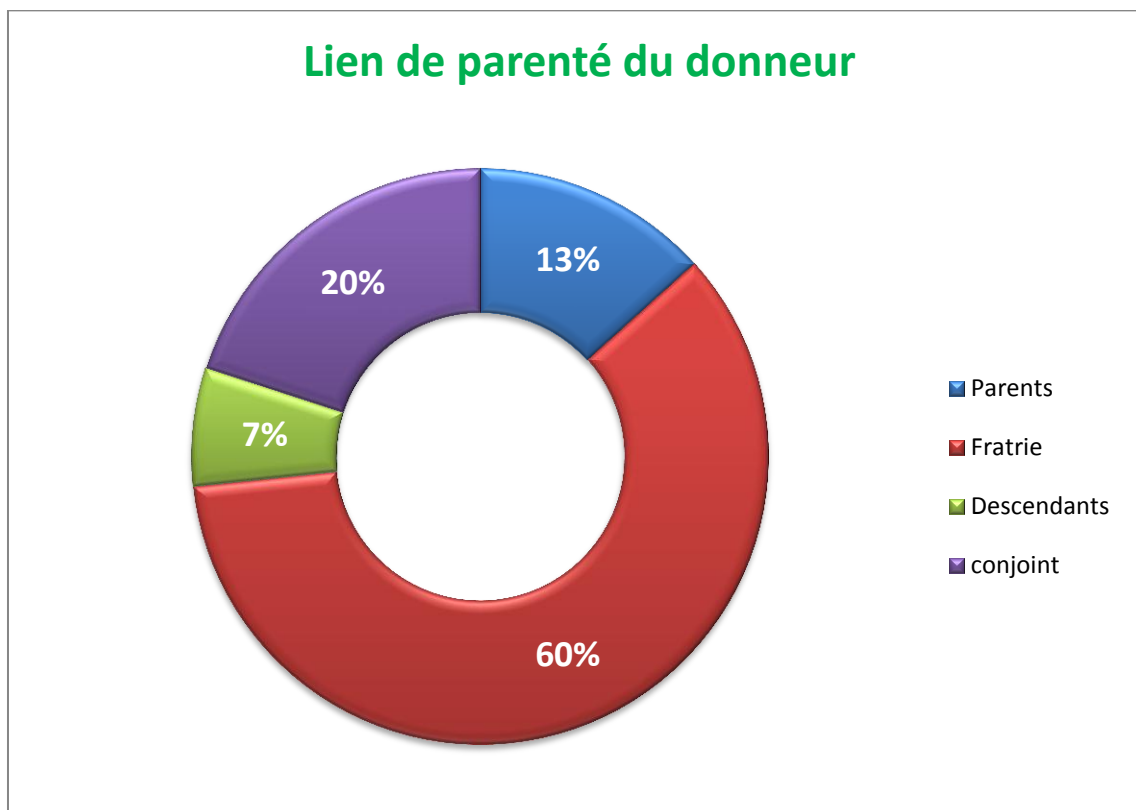


Figure 11 : Répartition des donneurs selon leur lien de parenté avec les receveurs

Plus de la moitié des donneurs proviennent de la fratrie.

3. Type d'épuration extra rénale avant greffe :

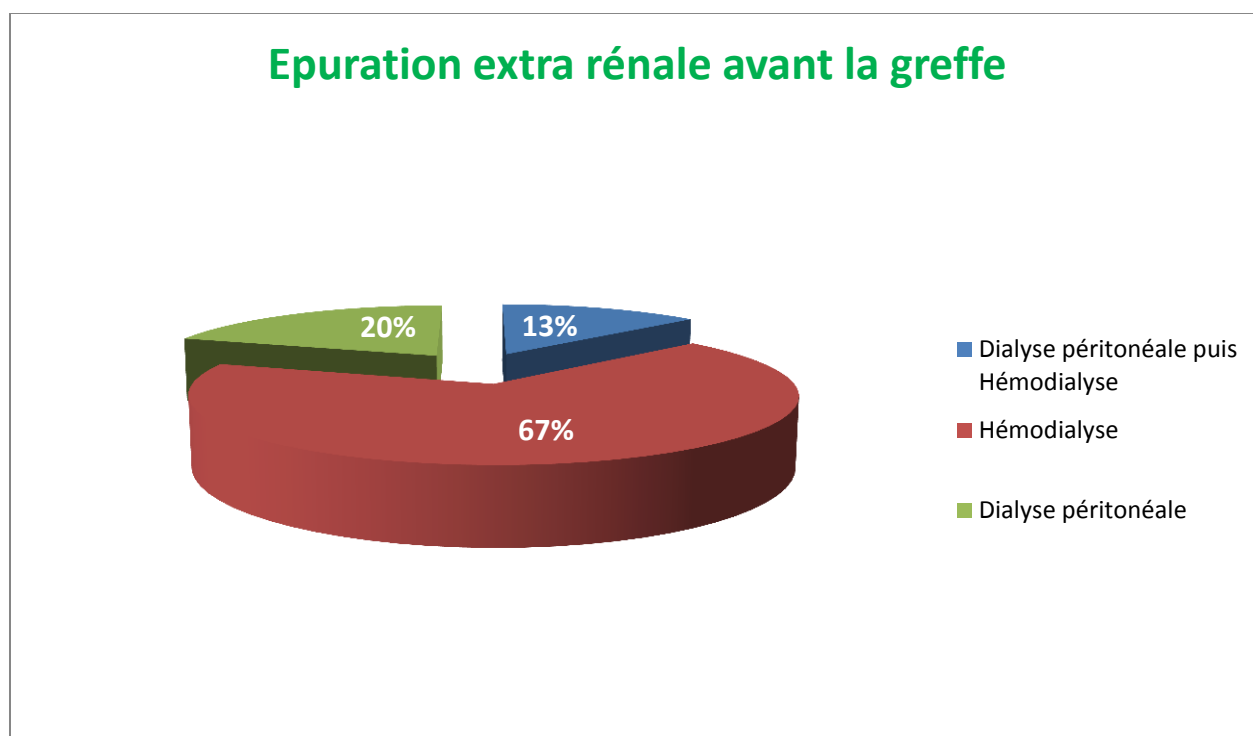


Figure 12 : Répartition des patients selon le mode d'épuration extra rénale avant la greffe

Avant la transplantation rénale, 80% de nos patients étaient en hémodialyse.

III COUT PHARMACO-ECONOMIQUE DE LA TRANSPLANTATION RENALE

1. Détermination du coût des bilans pré greffe :

Tableau 23 : Cout moyen des bilans pré greffe (DA)

	Receveur	Donneur
Cout moyen des bilans pré greffe(DA)	63 639,44	73 439,44

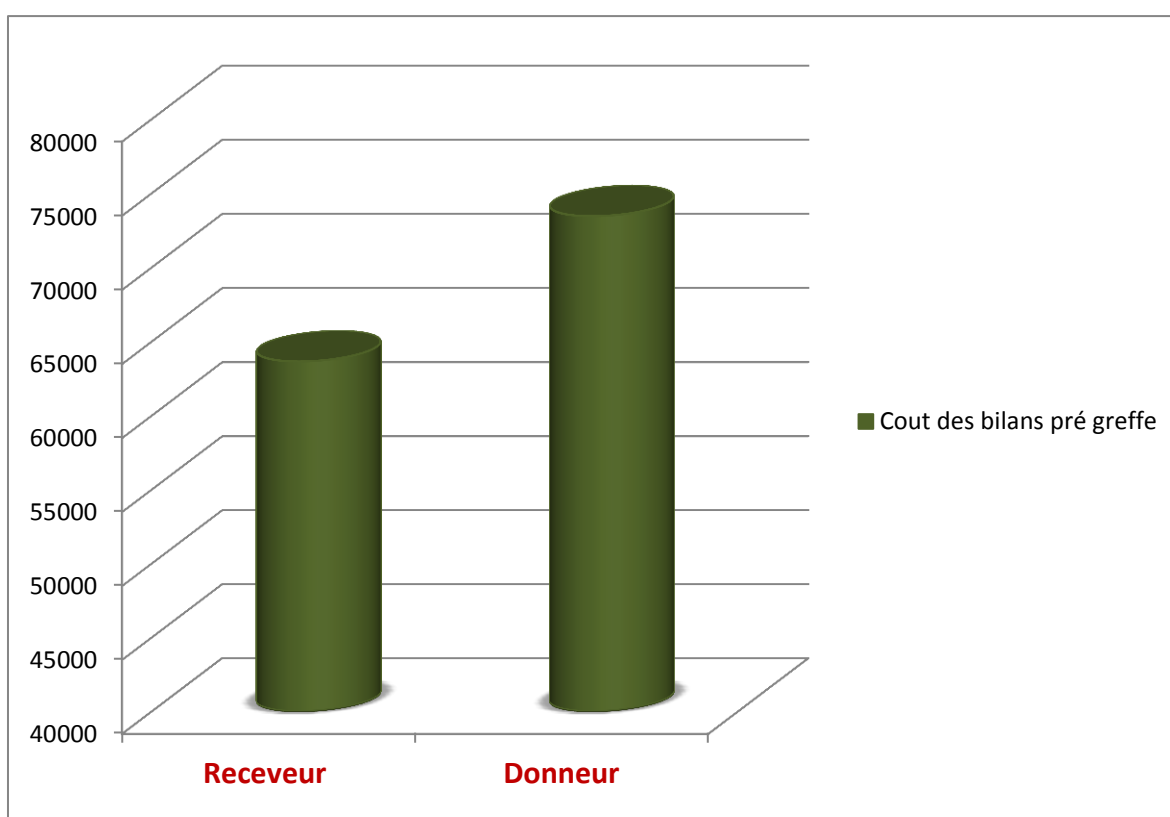


Figure 13 : Cout pharmaceutique des bilans pré greffe

On remarque que le cout des bilans pré greffe du donneur n'est pas significativement différent de celui du receveur.

2. Détermination du coût pharmaceutique du prélèvement / implantation d'organe à partir d'un donneur vivant :

Tableau 24 : Cout pharmaceutique moyen de la chirurgie (DA)

	Donneur	Receveur
Cout pharmaceutique moyen de la chirurgie (DA)	84 579,11	84 588,59

Le cout pharmaceutique du prélèvement et de l'implantation chirurgicale du rein est d'environ 169 167,7 DA

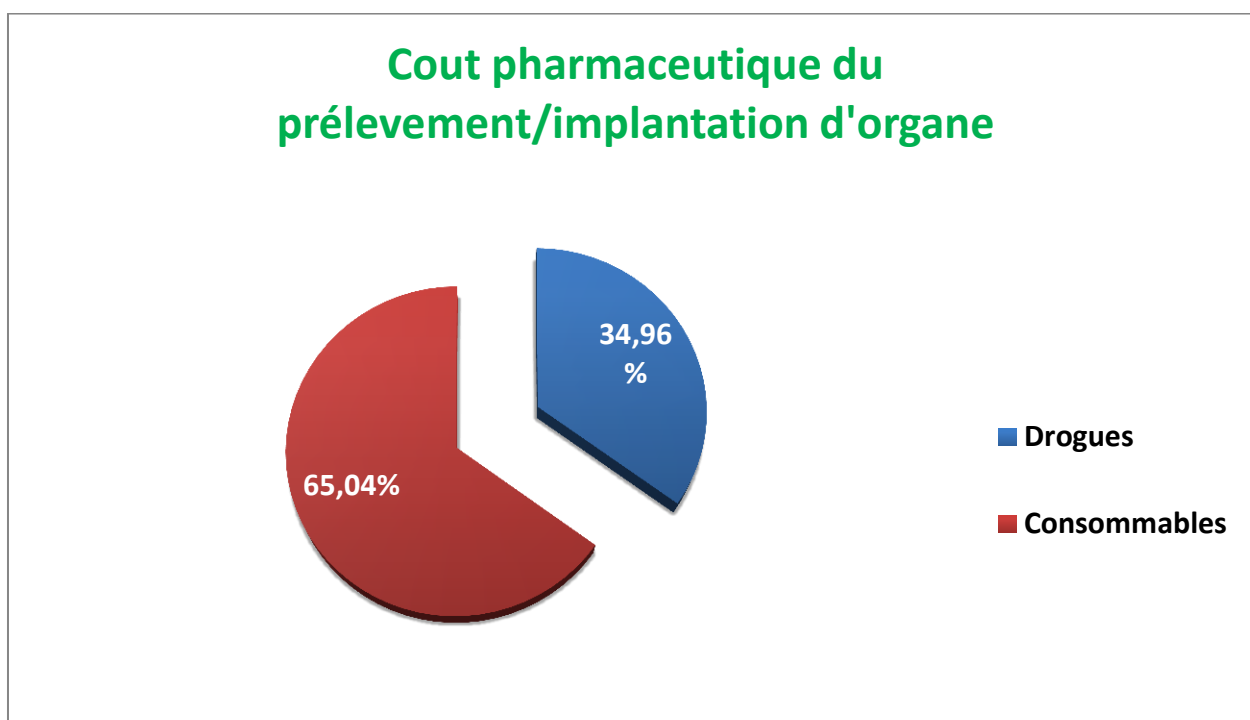


Figure 14 : Cout pharmaceutique du prélèvement/implantation d'organe

3. Détermination du coût pharmaceutique de l'hospitalisation:

3.1. Donneur

Tableau 25 : Cout pharmaceutique moyen de l'hospitalisation du donneur (DA)

	<i>Donneur</i>
<i>Cout pharmaceutique moyen de l'hospitalisation(DA)</i>	12 082.32

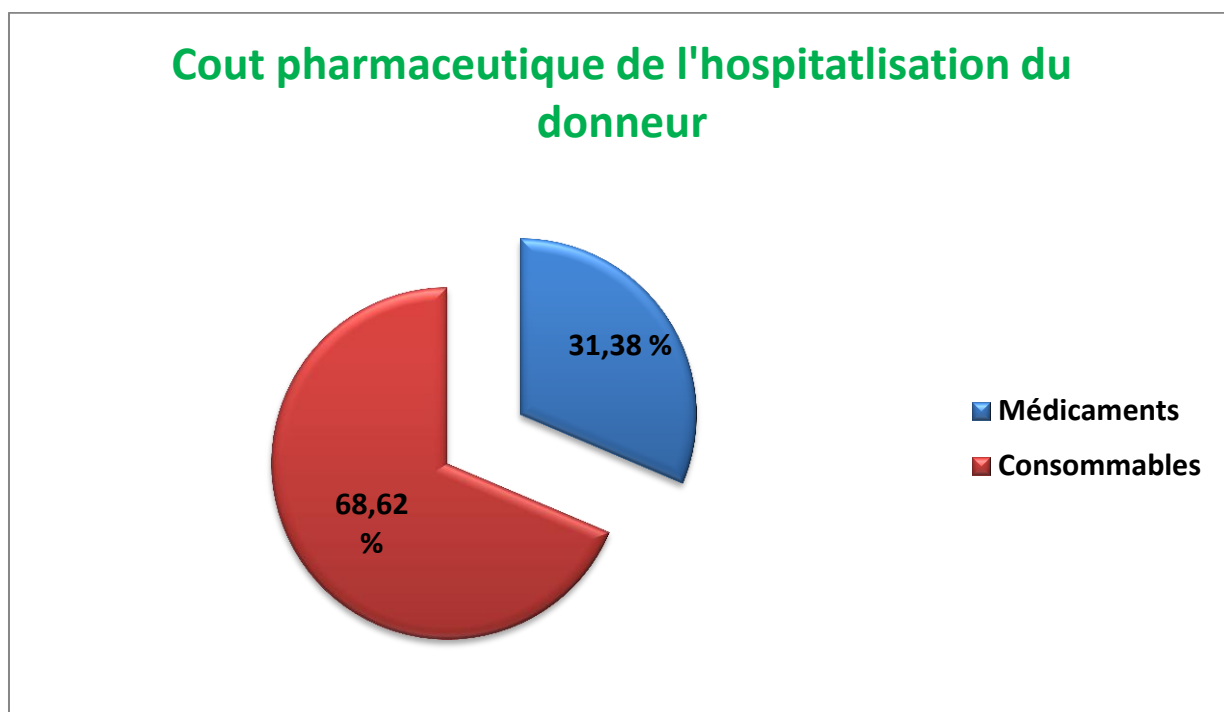


Figure 15 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation du donneur

3.2.Receveurs

Sur le tableau suivant, sont illustrés les couts pharmaceutiques d'hospitalisation de 15 patients transplantés

Tableau 26 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation des receveurs (DA)

Patients	Cout pharmaceutique de l'hospitalisation (DA)
D	2 163 826,5
H	715 856,72
J	649 008,74
O	468 427,48
B	468 427,48
S	286 342,68
M	587 736,93
A	1 227 602,8
C	468 427,48
K	639 240,67
L	477 237,81
N	702 641,22
T	477 237,8
Y	609 240,67
R	650 021,05

On constate que les couts s'étalent d'un minimum de **286 342,68 DA** à un maximum de **2 163 826,504 DA**

Cout moyen	Ecartype
706 085,0689	453 692,907

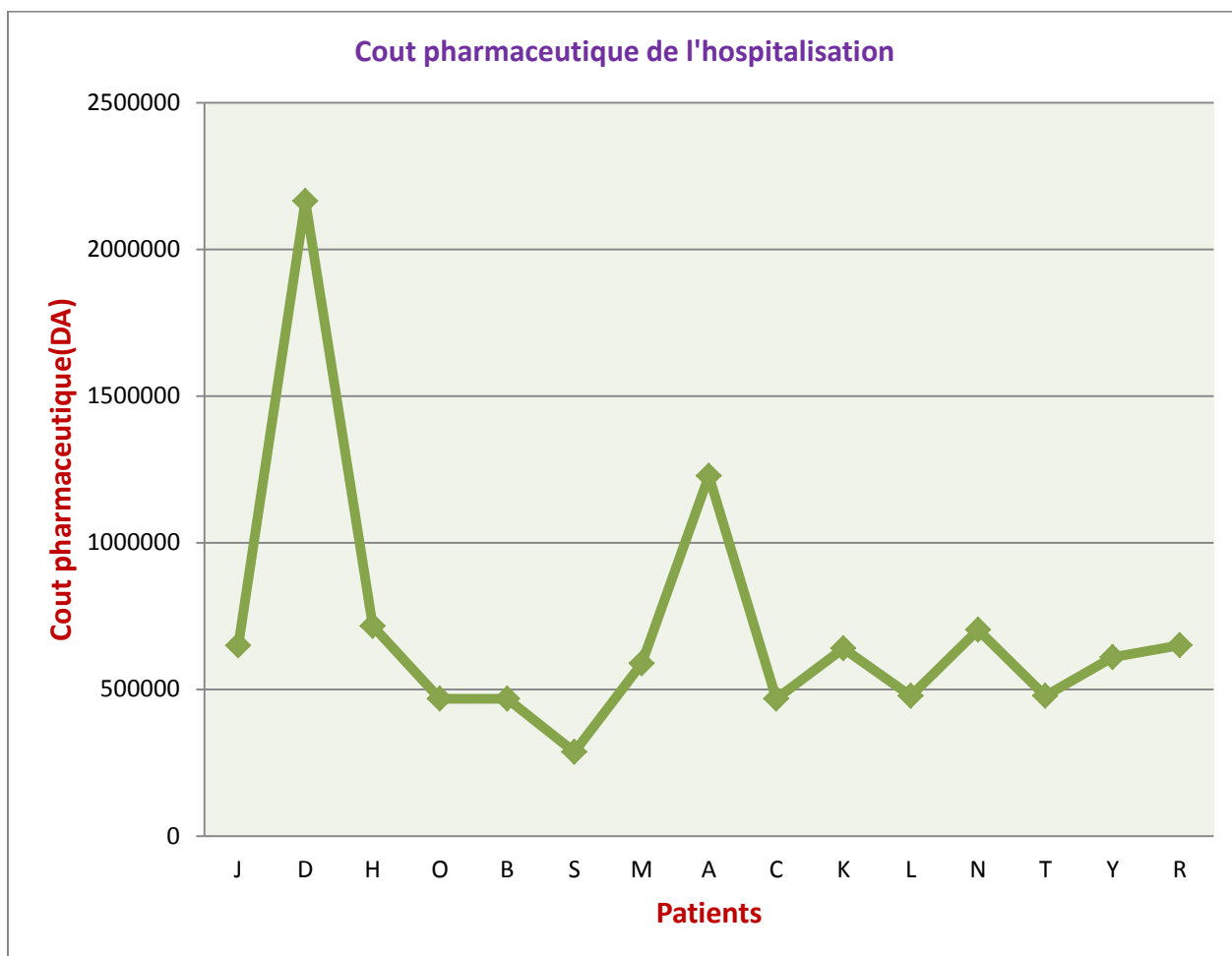


Figure16 : Cout pharmaceutique de l'hospitalisation des receveurs

Sur cette courbe, on constate que le cout pharmaceutique d'hospitalisation peut varier considérablement d'un patient à l'autre selon la durée d'hospitalisation et la survenue de complications post greffes immédiates.

4. Détermination du coût pharmaceutique de l'année de la greffe

En sachant que le cout de la 1ere année englobe le cout de prélèvement/implantation d'organe (La chirurgie), le cout de l'hospitalisation post greffe immédiate du receveur, le cout pharmaceutique d'entretien de la première année et le cout d'une éventuelle complication de la greffe survenue la 1ere année.

<i>Cout minimal</i>	<i>Coût maximal</i>	<i>Coût moyen</i>	<i>Ecartype</i>
1 315 503,77	3 560 752,47	2 076 575,961	628 091,168

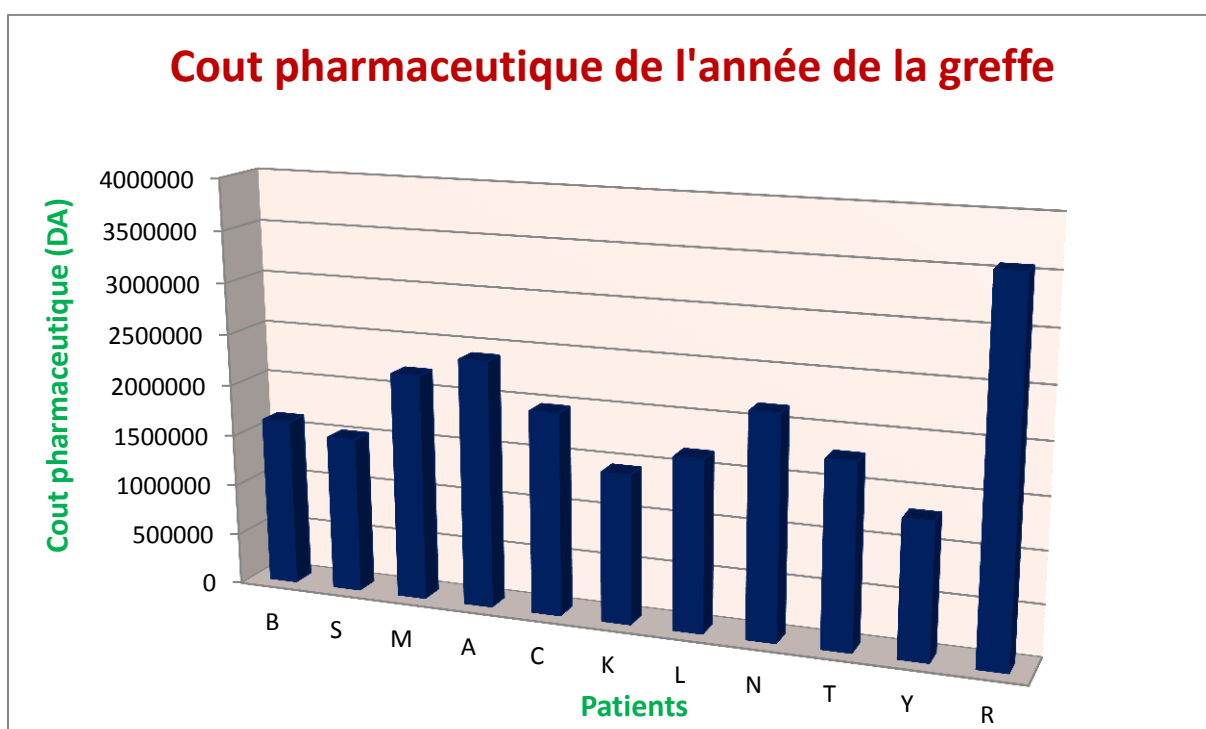


Figure 17 : Cout pharmaceutique de l'année de a greffe

On constate que le cout pharmaceutique de l'année de la greffe des patients varie considérablement d'un patient à l'autre allant de 1 315 503,77 DA à 3 560 752,47 DA, et cette grande variabilité est principalement liée aux complications survenues chez certains patients durant la 1ere année de la greffe et ayant engendrées une élévation considérable du cout pharmaceutique de cette année.

5. Cout pharmaceutique de quelques complications médicales pouvant survenir au cours de la transplantation

a. Cout pharmaceutique d'une prise en charge d'un rejet cellulaire et humoral

Tableau 27 : Cout pharmaceutique d'une prise en charge d'un rejet cellulaire et humoral

Cout des immunosuppresseurs	1 306 548,84 DA
Cout des analyses biologiques	991 791,93 DA
Cout des imageries	25 500 DA
Cout de 05 séances d'hémodialyse	44 360,09 DA
Cout de 04 séances de Plasmaphérèse	272 956,39 DA
Cout des consommables	20 000 DA
Cout total	2 661 157,25 DA

On constate que les couts des complications peuvent être très élevés et augmenter considérablement le cout de la greffe.

b. Cout pharmaceutique d'une infection cutanée bactérienne et mycosique

Un des patients étudiés (patient R) a présenté durant la 1ere année post greffe une complication infectieuse sévère du pied pour laquelle il a bénéficié d'un traitement antibiotique et antifongique.

Nous vous rapportons sur le tableau suivant le cout pharmaceutique de cette infection:

Tableau 28 : Cout pharmaceutique d'une infection cutanée bactérienne et mycosique

Antibiotiques + antifongiques	223 592,66 DA
Consommables	25 981,51 DA
Cout total	249 574,17 DA

6. Cout pharmaceutique moyen et détaillé de l'année de la greffe

Tableau 29 : Cout pharmaceutique moyen et détaillé de l'année de la greffe

Cout moyen de la chirurgie	169 167.7 DA
Cout moyen de l'hospitalisation péri greffe	706 085,06 DA
Cout moyen de la 1^{ière} année d'entretien	1 370 490,89 DA

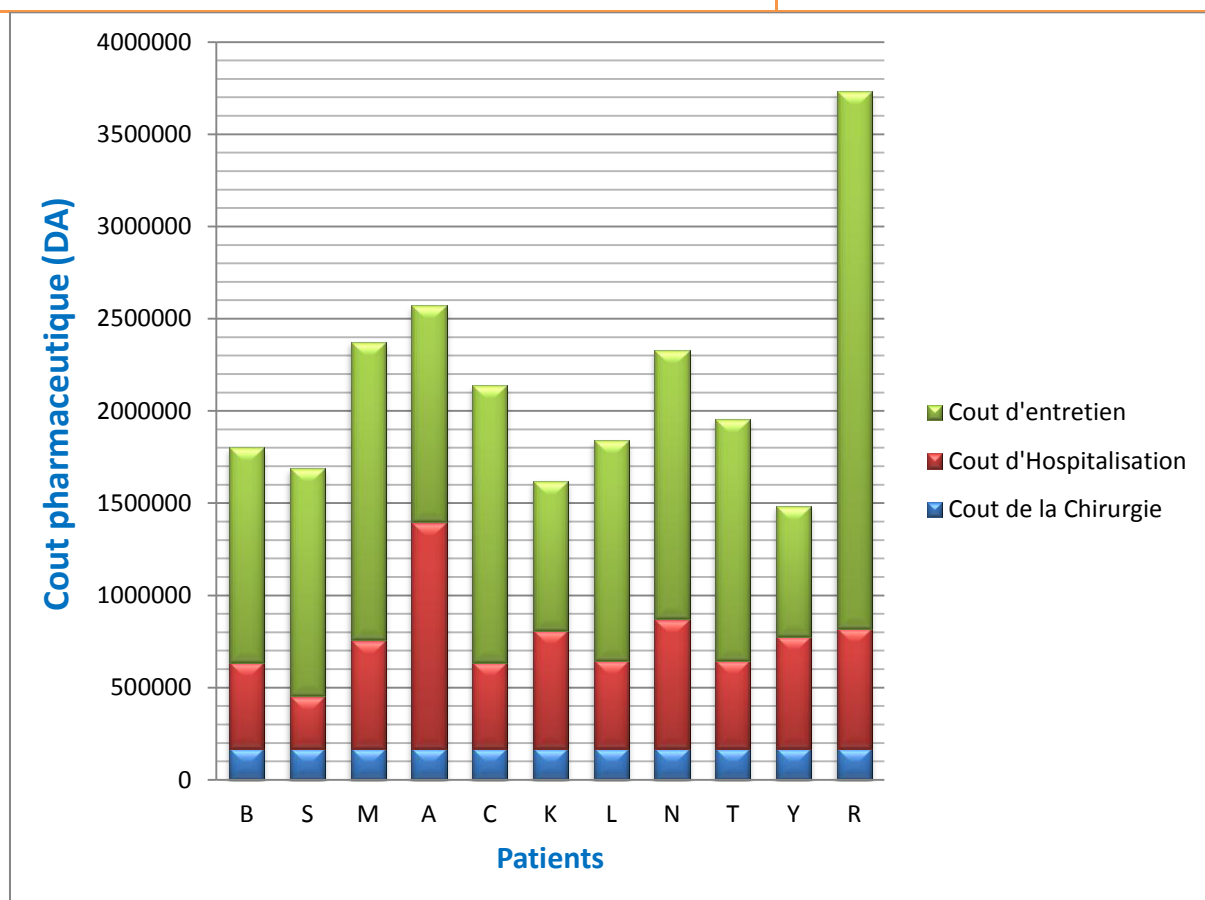


Figure18 : Cout pharmaceutique détaillé de l'année de la greffe par patient

En ce qui concerne le cout de la chirurgie, on constate que les couts varient peu d'un patient à l'autre par contre le cout du séjour d'hospitalisation péri-greffe et le cout de la 1^{ière} année d'entretien peuvent varier significativement selon l'état du malade, sa réponse au traitement et la survenue éventuelle d'une complication post greffe

1. Détermination du coût pharmaceutique de la 2eme année d'entretien :

<u>Coût minimal</u>	<u>Coût maximal</u>	<u>Coût moyen</u>	<u>Ecartype</u>
271 268,81	714 885,76	421 558,22	143 364,946

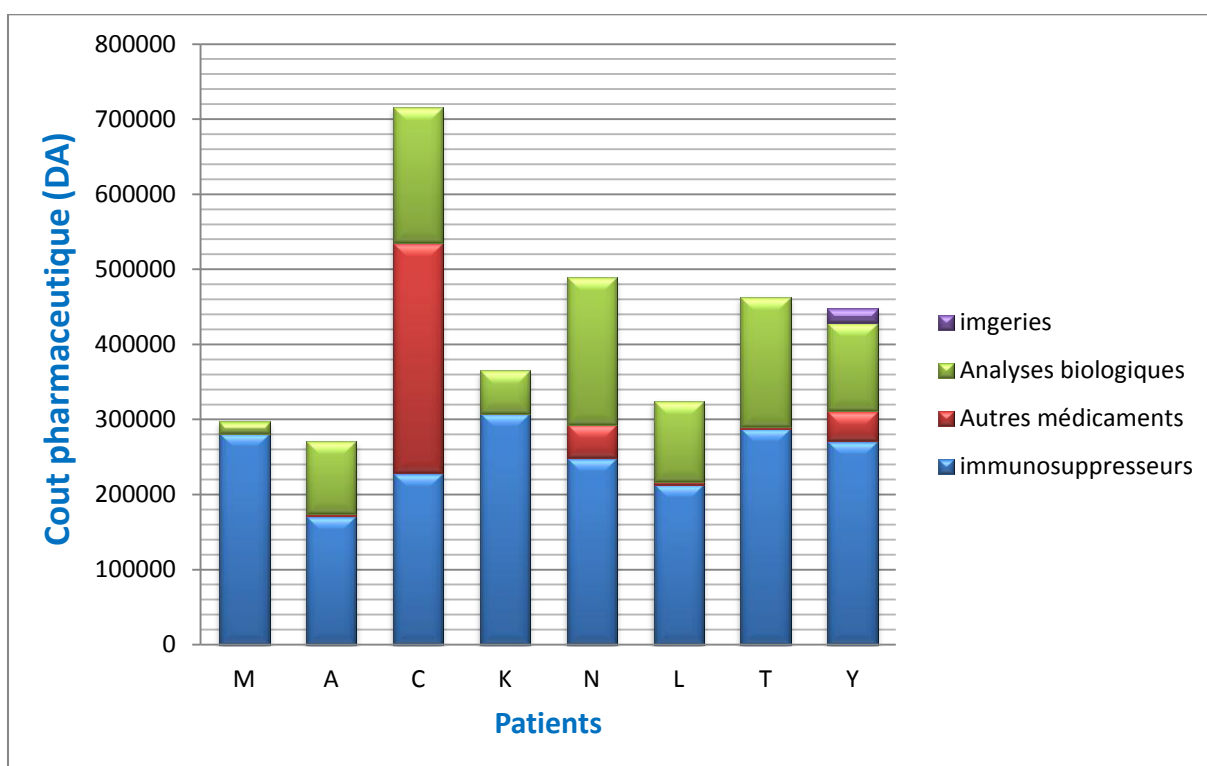


Figure19 : Coût pharmaceutique détaillé de la 2eme année d'entretien

On constate que le coût des immunosuppresseurs et des analyses biologiques et radiologiques ne diffère pas significativement entre les patients par contre quelques patients peuvent avoir en plus d'autres médicaments du fait de la présence de comorbidités (HTA, diabète...).

Tableau 30 : Cout pharmaceutique de la 2eme année d'entretien

Cout pharmaceutique de la 2eme année d'entretien	Prix (DA)
Cout moyen des immunosuppresseurs	251 126,55
Cout moyen des autres médicaments	50 091,55
Cout moyen des examens complémentaires	120 340,11

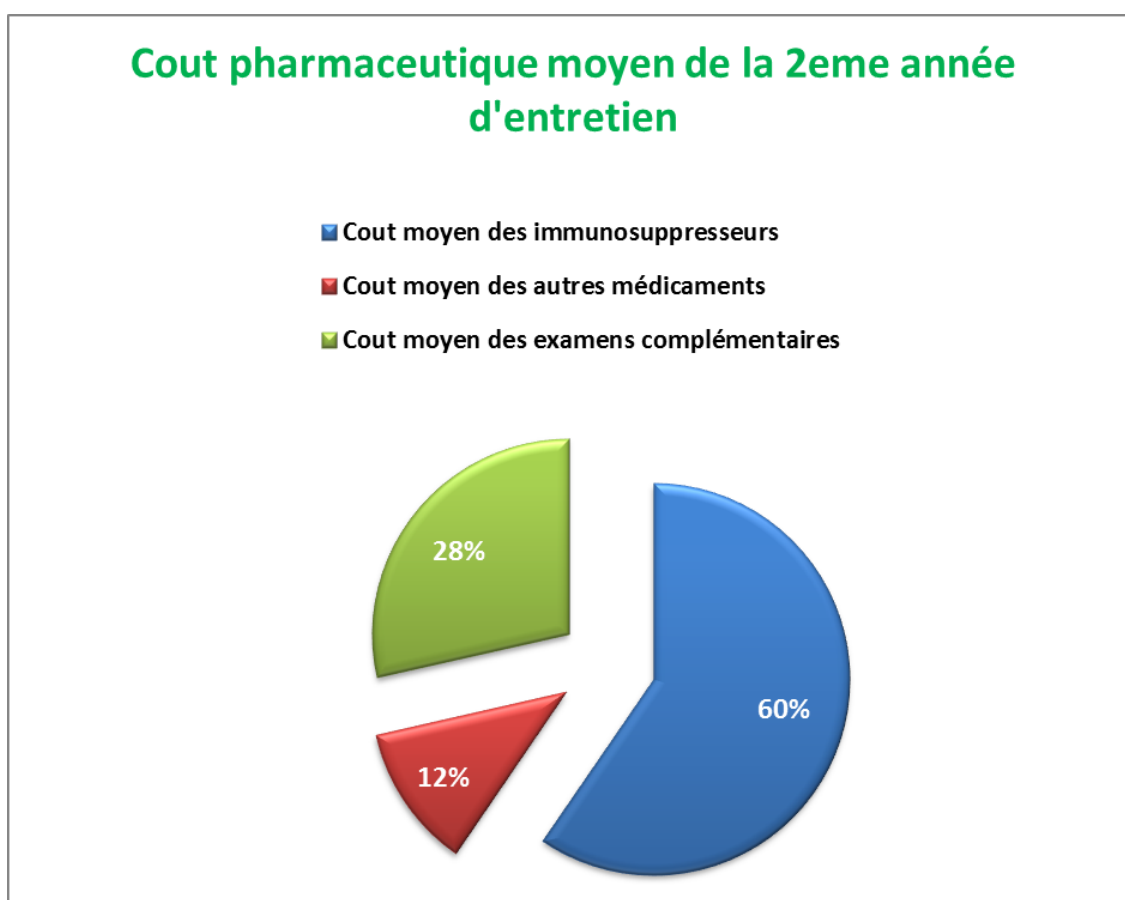


Figure 20 : Cout pharmaceutique moyen de la 2eme année d'entretien

On remarque que le cout des immunosuppresseurs représente presque 2/3 du cout pharmaceutique total de la 2^{ème} année.

2. Détermination du coût pharmaceutique de la 3eme année post greffe :

<u>Coût minimal</u>	<u>Coût maximal</u>	<u>Coût moyen</u>	<u>Ecartype</u>
307 035 DA	396 048 DA	357 315,25 DA	36 965,96 DA

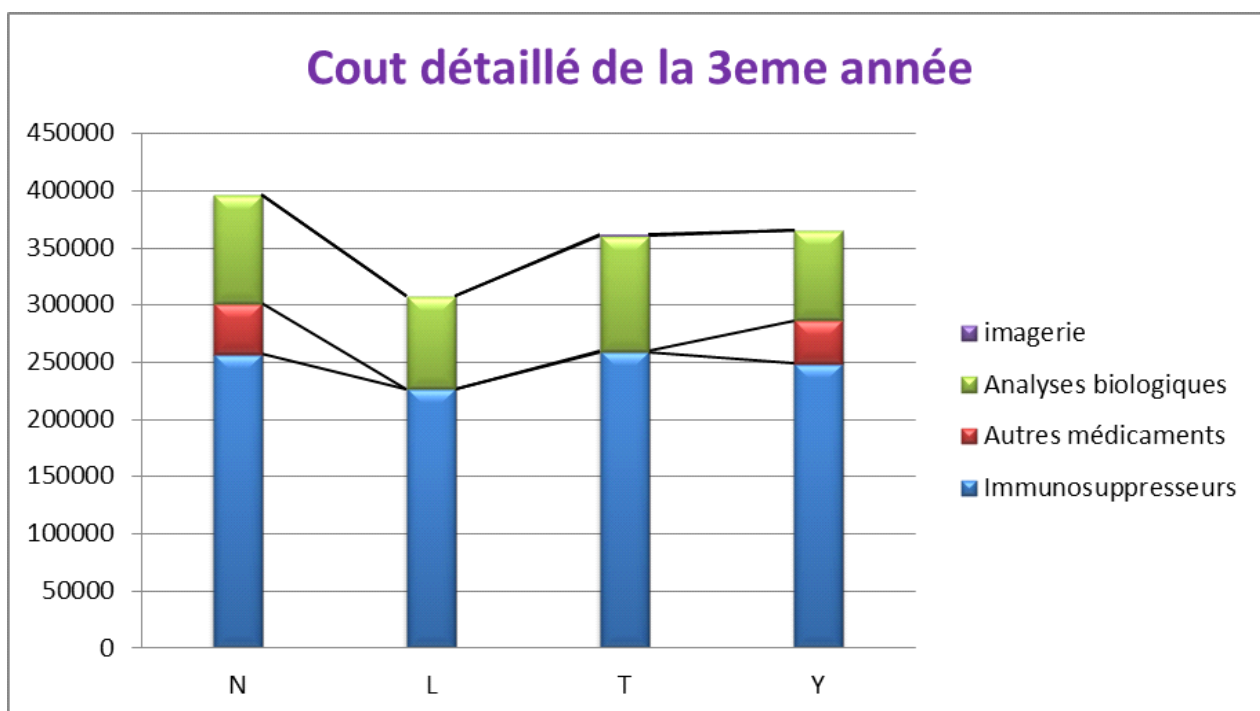


Figure 21 : Coût pharmaceutique de la 3eme année post greffe

On constate que les coûts pharmaceutiques de la 3^{ème} année ne diffèrent pas significativement entre les patients témoignant de leur stabilité.

Tableau 31 : Cout pharmaceutique de la 3eme année post greffe

Cout pharmaceutique de la 3eme année d'entretien	Prix (DA)
Cout moyen des immunosuppresseurs	247 349,73
Cout moyen des autres médicaments	20 864,74
Cout moyen des examens complémentaires	89 100,60

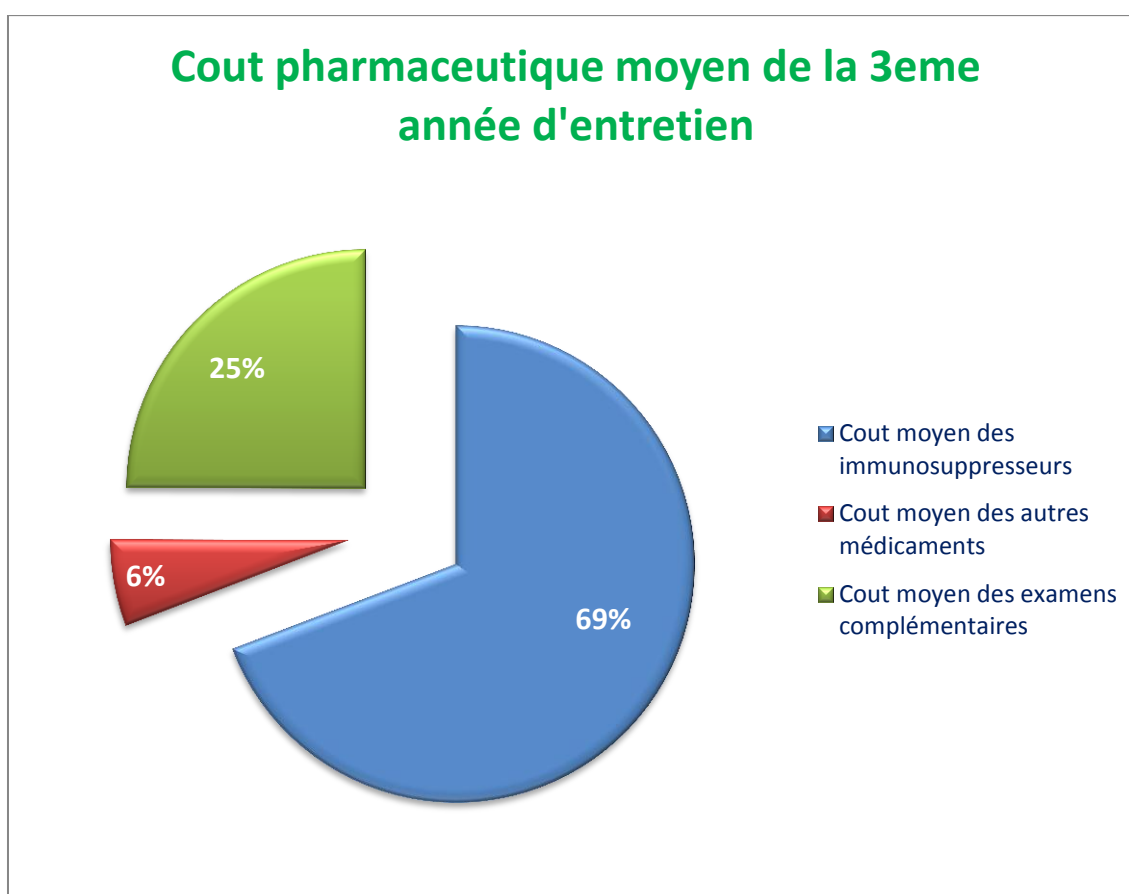


Figure 22 : Cout pharmaceutique moyen de la 3eme année d'entretien

On remarque que le cout des immunosuppresseurs représente plus des 2/3 du cout pharmaceutique total de la 3^{ème} année

1. Détermination du coût pharmaceutique annuel moyen des trois premières années de la greffe

Tableau 32 : Coût pharmaceutique annuel moyen des trois premières années de la greffe

Année de la greffe	2 076 575.96 DA
2eme Année	421 558,22 DA
3eme Année	357 315.08 DA

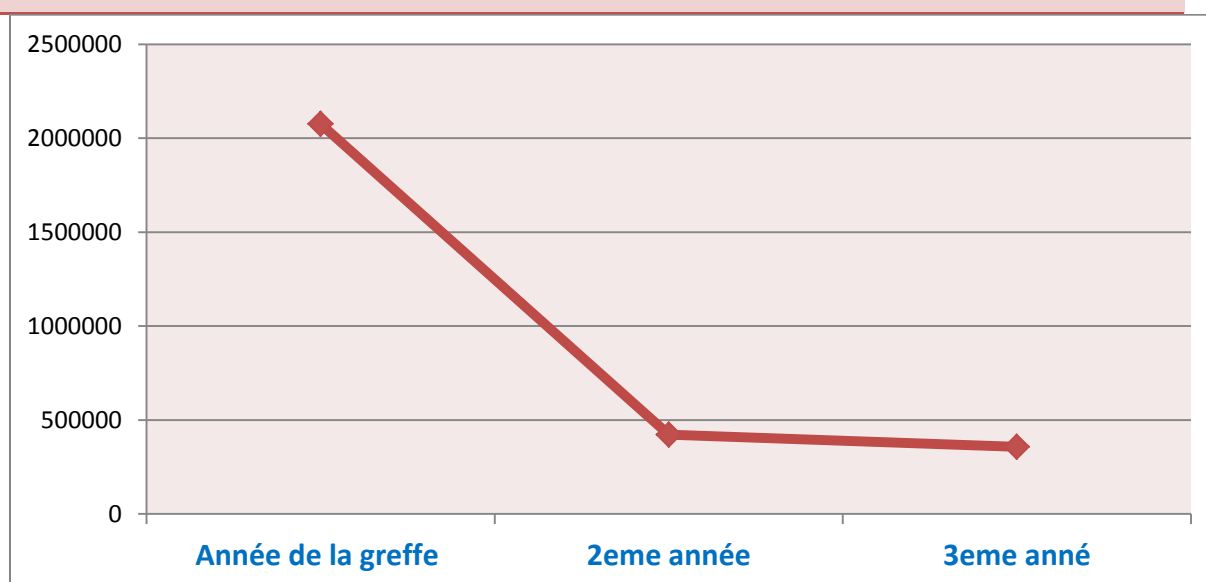


Figure 23 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années de la greffe

D’après ce graphe, on constate que le cout pharmaceutique annuel moyen de la 1^{ière} année de la greffe est significativement supérieur à celui de la 2^{eme} et de la 3^{eme} année post greffe qui sont comparables.

1. Détermination du cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années d'entretien de la greffe

En comparant le cout de la 1^{ière} année d'entretien de la greffe (qui ne comporte pas le cout de la chirurgie et de l'hospitalisation péri- greffe) avec la 2^{ième} et la 3^{ième} année, on constate les montants rapportés sur le tableau suivant

Tableau 33 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années d'entretien de la greffe

1ere année	1 370 490,89 DA
2eme Année	421 558,22 DA
3eme Année	357 315.08 DA

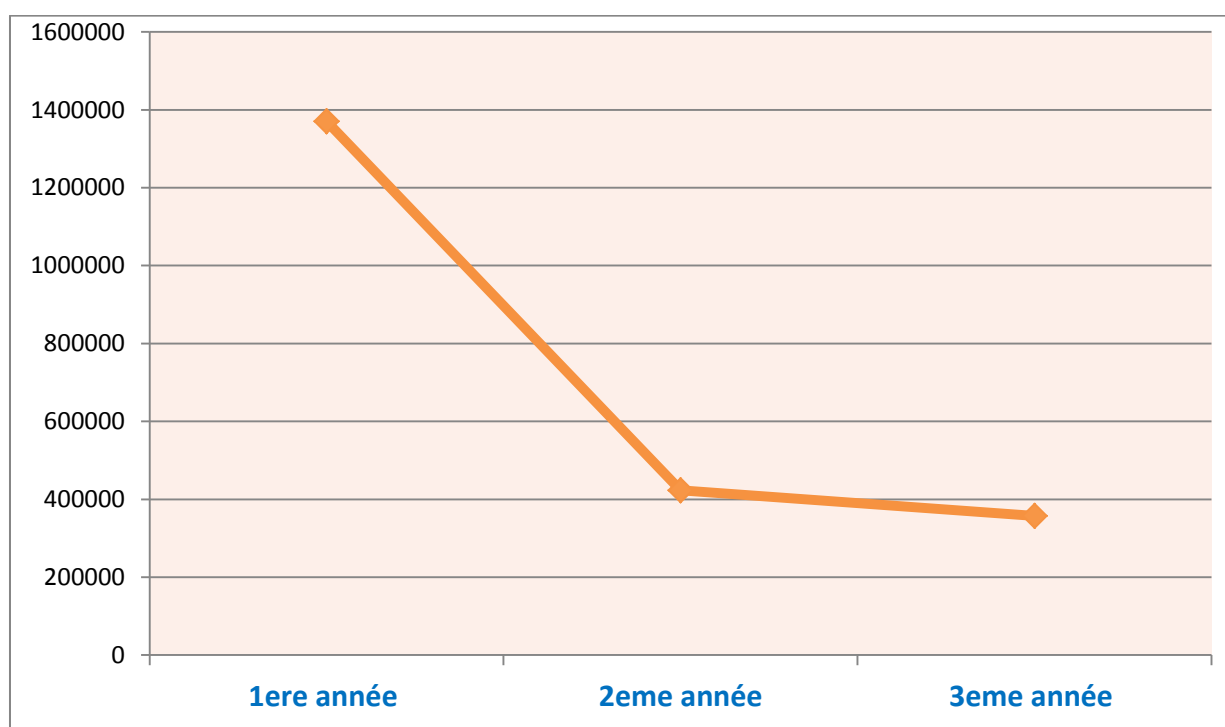


Figure 24 : Cout pharmaceutique annuel moyen des trois premières années d'entretien de la greffe

Ainsi le cout annuel moyen de la 1ere année d'entretien reste toujours plus élevé que les couts de la 2^{ième} et 3^{ième} année post greffe même sans le cout de la chirurgie et de l'hospitalisation péri-greffe.

1. Cout pharmaceutique annuel détaillé des trois premières années d’entretien de la greffe

Tableau 34 : Cout pharmaceutique annuel détaillé des trois premières années d’entretien de la greffe

	1ere année	2eme année	3eme année
Immunosuppresseurs	487 659,08	251 126,54	247 349,73
Autres médicaments	305 302,02	37 533,24	20 864,74
Examens complémentaires	542 959,71	134 177,61	89 100,60
Retour en HD	5 367,48		
Plasmaphérèse	24 814,21		
Consommables	4 388,36		

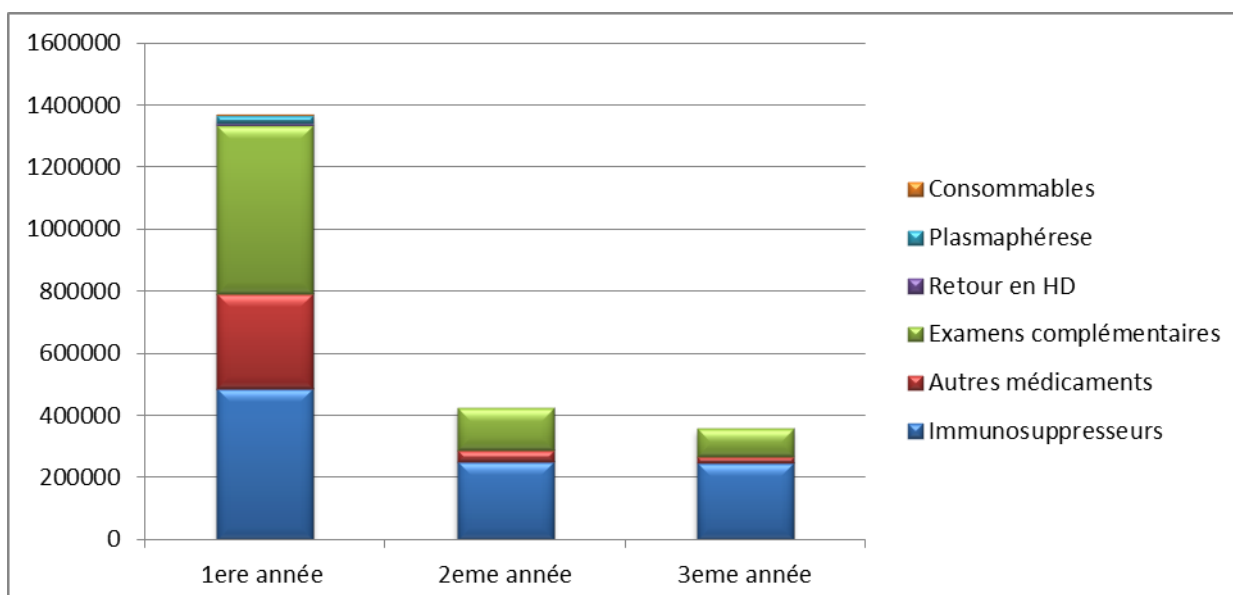


Figure 25 : Cout pharmaceutique annuel détaillé des trois premières années d’entretien de la greffe

La 1ere année d’entretien a un cout trop élevé (soit de 1 370 490, 89 DA) par rapport aux autres années de la greffe lié principalement à une plus grande consommation d’immunosuppresseurs et d’anti infectieux la 1^{ière} année et un rythme de suivi plus intense (reflété par des contrôles biologiques et radiologiques plus fréquents).

DISCUSSION

Les limites de l'étude

- Taille réduite de l'échantillon.
- Durée courte de l'étude.
- Non estimation de certaines dépenses (honoraires du personnel médical et paramédical, Frais d'hospitalisation, couts médicaux indirects...).

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons déterminé le cout médical direct excluant les honoraires du personnel médical et paramédical, Frais d'hospitalisation, et les couts d'investissements des automates des analyses biologiques des différentes étapes de la transplantation rénale qui comportent les bilans pré greffe, l'intervention chirurgicale, l'hospitalisation post greffe immédiate et le suivi post greffe.

Le cout du bilan pré greffe du receveur (63 639,44 DA) n'est pas significativement différent de celui du donneur (73 439,44 DA) malgré quelques différences dans les examens effectués par chacun, par exemple l'angioscanner rénale et la scintigraphie rénale ne sont obligatoires que chez le donneur, alors que l'UCR n'est systématique que chez le receveur.

Ainsi le cout des bilans pré greffe d'un couple donneur/receveur à partir d'un donneur vivant s'est élevé dans notre étude à 137 078.88 DA, correspondant à 1 119.01 € pour un taux de change de 1€=122.5DA. Ce qui ne rejoint pas celui retrouvé dans une étude Française publié en 2014 qui a estimé ce cout à 13.601, 66 €. **(59)**

Cette différence est probablement lié au fait que leur bilans pré greffe contiennent plus d'analyses du fait d'une plus grande disponibilité d'examens complémentaires chez eux, aussi les examens sont plus onéreux chez eux.

Dans notre étude le cout pharmaceutique du prélèvement /implantation d'organe est revenu à 169 167.7 DA, correspondant à 15 199.25 DHs pour un taux de change de 1 DHs = 11.13 DA. Ce résultat est comparable à celui d'une étude réalisée au CHU IBN ROCHD de Casablanca Maroc en 2004 qui a été estimé ce cout à 20 210,24 DHs, excluant comme nous les honoraires des chirurgiens et des paramédicaux. **(60)**

Les couts pharmaceutiques de l'hospitalisation du receveur comprenant le cout des médicaments, consommables et examens complémentaires ont été estimés entre 286 342 ,68 DA et 2 163 826,504 DA, correspondant respectivement à 2 337.49 et 17 663.88 € pour un taux de change de 1€ = 122.5DA.

La grande variabilité des couts d'hospitalisation entre nos patients peut s'expliquer par leur état en post opératoire, leur durée d'hospitalisation, leur réponse au traitement et l'apparition éventuelle de

complications post greffe immédiates tels que : l'infection, le retard de reprise de fonction du greffon...

Nos montants ne sont pas comparables avec ceux d'une étude faite en France en 2013 qui a rapporté des couts d'hospitalisation nettement plus élevés variant entre 11 520,85 et 31 850,91€ ,probablement du fait d'une facturation supplémentaire des honoraires du personnel, des frais d'hébergement , aussi les prix des médicaments et des analyses sont différents entre les deux pays.

(61)

Le cout moyen de l'hospitalisation a été estimé, dans notre étude à 706 085,06 DA, correspondant à 63 439.80 DHs .Ce qui ne rejoint pas celui d'une étude Marocaine en 1997 qui a rapporté un cout de 112 704,80 DHs mais qui a inclus les honoraires du personnel et les frais d'hébergement. **(60)**

Le cout pharmaceutique de l'année de la greffe s'étale de 1 315 503.77 DA à 3 560 752.47 DA.

Cet écart important entre les couts des patients est principalement lié à la survenue chez certains d'entre eux de complications durant la 1ere année post greffe, aussi la nature et les doses des immunosuppresseurs (qui sont les médicaments les plus chères) peuvent varier significativement d'un patient à l'autre.

En effet, le cout maximal retrouvé dans notre étude, est celui d'un patient qui a présenté deux complications post greffe, un rejet mixte et une infection cutanée, et dont la prise en charge a couté 2 661 157,25 DA et 249 574,17 DA respectivement.

Le cout pharmaceutique moyen de l'année de la greffe retrouvé dans notre étude est d'environ 2 076 575.96 DA correspondant à 16 951.64 €. Nos données rejoignent celles d'une étude algérienne en 2005 ou le cout rapporté était de 2 000 000 DA. **(5)**

Cependant, une étude française, publiée en 2010 a rapporté un cout de 80 000 € la première année de la greffe incluant, contrairement à nous, tous les couts directs médicaux (honoraires de médecins, chirurgiens et personnel paramédical, frais d'hospitalisation..). **(59)**

En excluant les frais de la chirurgie, nous avons estimé le cout pharmaceutique moyen de la première année de la greffe à 1 907 408.26 DA correspondant à 17 515.22 \$ pour un taux de change de 1\$(USD) = 108.46DA. Notre résultat est comparable avec celui d'une étude faite au Soudan qui a rapporté un cout de 14 825 \$ US la première année excluant le cout de la chirurgie. **(62)**

Dans notre étude le cout pharmaceutique de la 2ieme année d'entretien s'étale de 271 268,81 DA à 714 885,76 DA, correspondant respectivement à 6 116.54 DT à 16 119.18 DT pour un taux de change de 1DT= 44,35DA. Nos résultats sont comparables à ceux rapportés dans une étude Tunisienne qui a estimé ce cout entre 10 000 et 20 000 DT. **(60)**

Notre cout moyen pour la 2^{ième} année d'entretien, estimé à 421 558,22 DA, rejoint celui d'une étude Marocaine publié en 1997 qui a rapporté un cout de 53 012 DHs pour cette année correspondant à 590 023.56 DA. **(60)**

Dans notre travail le cout pharmaceutique moyen de la 3^{ieme} année d'entretien, baisse à 357 315,25 DA et ne varie pas beaucoup entre les patients du fait, probablement de leur stabilité à distance de la greffe.

Le cout pharmaceutique moyen de la 1^{iere} année d'entretien en excluant le cout de la chirurgie et de l'hospitalisation périgreffe, estimé à 1 370 490,89 DA, reste toujours plus élevé que les couts de la 2^{ième} et 3^{ième} années post greffe probablement parce que la consommation des immunosuppresseurs est maximale la première année ,et les contrôles biologiques et radiologiques y sont plus fréquents.

En effet le cout moyen des immunosuppresseurs, retrouvé dans notre étude durant la 1^{iere} année d'entretien après hospitalisation est de 487 659.08 DA correspondant à 4 496.21 \$ pour un taux de change de 1\$ (USD) = 108.46DA. Notre résultat est proche de celui d'une étude faite en Iran en 2005, dans laquelle le cout moyen d'immunosuppression en première année était de 6 076 \$. **(63)**

Pour apprécier l'économie réalisée par la greffe rénale, il faut considérer séparément la première année et les années suivantes. Une première constatation, tiré de nos résultats permet de révéler que le coût annuel d'un patient porteur d'une greffe de rein, chute considérablement après la première année passant de 2 076 575.96 DA à 421 558,22 DA la 2^{ième} année, et 357 315,08 DA la 3^{ième} année.

Après évaluation des couts annuels de l'hémodialyse qui selon une étude locale s'étalent de 1 157 436.36 DA à 3 560 673.48 DA, on constate que le cout moyen annuel de la greffe rénale diminue avec le temps et devient après un an de greffe considérablement inférieur à celui de la dialyse.

Ainsi, la greffe rénale permet de réaliser des économies considérables par rapport à la dialyse, au delà de première année.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique terminale pose un problème de santé publique majeur à travers ses répercussions médicales et socio-économiques. En effet, la prise en charge de cette pathologie en hémodialyse est très onéreuse. La transplantation rénale, serait donc une alternative intéressante à l'épuration extra-rénale qui est pénible et coûteuse. En effet, comme cela a été constaté dans notre étude, la greffe rénale permet de réaliser des économies considérables par rapport à la dialyse au-delà de la première année.

Il faut noter par ailleurs que le traitement par la greffe rénale permet de réaliser des économies indirectes découlant de l'amélioration de la qualité de vie (capacité de travail retrouvée) qui ne sont pas prises en compte dans ces estimations. Ainsi cette activité doit être promue et dotée de tous les moyens nécessaires à son succès.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

- (1) Mélanie H .Traitement de l'insuffisance rénale.
2011 : 24p.
- (2) Elaine N. Biologie humaine. Principes d'anatomie et de physiologie. Huitième édition. Canada : Pearson Education, 2008.
- (3) Horde P. Insuffisance rénale. Journal des femmes santé médecine.2017 :11p.
- (4) Haute Autorité de Santé. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Note de cadrage. Mai 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf. Dernière consultation le 04/05/2017.
- (5) CHEURFA T, KAÏD TLILANE N. L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie : aspects épidémiologiques et économiques ; 23p.
- (6) Hiesse C. Greffe de reins: un problème de santé publique. 2007;57:269-79.
- (7) HUG ; Hôpitaux Universitaires de Genève Service de Néphrologie Transplantation rénale ; Version 1.0. 2009 : 74p.
- (8) Claire B, Nicolas. Transplantation d'organes Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement de surveillance ; complications et pronostics ; aspects éthiques et légaux.2014 ; 11p. [En ligne].
http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_8/site/html/4.html#4 .Consulté le 18/02/2017
- (9) Claire B, Nicolas. Transplantation d'organes .In : les référentiels des collèges « Urologie ». Masson 3ème édition.2016.
- (10) Ellis JR, Gleeson FV Lung cancer screening. Review article. BJ Radiol 2001, 74 : 478 - 485
- (11) Guéniot C.Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH). Numéro thématique - L'insuffisance rénale chronique terminale en France. 9 mars 2010 ; No 9-10.
- (12) P. Pillot, Kleinclauss F. Transplantation rénale.In: P. Pillot, Kleinclauss F. Progrès en urologie .2009 ; 19, 254-259.
- (13) Jungers P,Man N.K,Legendre C. l'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement.Editions Flammarison . 3eme édition.2004.

- (14) Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. Progrès en urologie 2011 ; 21 : 250-3.
- (15) Abramovicz D, Wissing KM, Broeders N. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Paris : Flammarion médecine sciences – Actualités Néphrologiques, 2000.
- (16) BALSSA L, BITTARD H, KLEINCLAUSS F et al. Immunosuppression en transplantation rénale. Prog Urol, 2011, 21, 4, 250-253.
- (17) Ministère des affaires sociales, de la santé, et du droit des femmes. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Thymoglobuline®. Mise à jour le 20/11/2013. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62850870&typedoc=R#>. Dernière consultation le 11/11/2014.
- (18) Résumé des caractéristiques du produit Simulect®. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120706123815/anx_123815_fr.pdf. Dernière consultation le : 11/11/2014.
- (19) Nashan B, Moore R, Amlot PL, Schmidt AG, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Lancet. 1997;350:1193-8
- (20) ABRAMOWICZ D, WISSING K.M, BROEDERS N. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Actualités néphrologiques. 2000, p. 99-113
- (21) Ministère des affaires sociales, de la santé, et du droit des femmes. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Imurel®. Mise à jour le 10/09/2013. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64204250&typedoc=R>. Dernière consultation le 11/11/2014.
- (22) ROCHE. Résumé des caractéristiques du produit Cellcept®. Mise à jour le 06/09/2013. Disponiblesur : http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Cellcept/CELLC500CP_250713rcp.pdf. Dernière consultation le 11/11/2014.
- (23) ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Myfortic®. Mise à jour le 11/04/2013. Disponiblesur : <http://agence->

prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224055.htm.Dernièreconsultationle
11/11/2014.

- (24) JUNGERS P, JOLY D, MAN N.K et al. L'insuffisance rénale chronique: Prévention et traitement. 4ème édition. Paris : médecine sciences publications. 2011. 320p
- (25) Chrousos G. Corticoïdes et antagonistes corticosurrénaux. In : Katzung G. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9e éd. Piccin ; 2006. p 641-660.
- (26) Lake D, Briggs D, Akporiaye E. Immunopharmacologie. In : Katzung G. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9e éd. Piccin ; 2006. p 925-951.
- (27) Goldsby R, Kindt T, Osborne B. Immunologie. Le cours de Janis Kuby. 4e éd. Paris : Dunod ; 2003. Chapitre 21, Immunologie de la transplantation. p517-535.
- (28) ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Néoral®. Mise à jour le 27/06/2014.Disponiblesur :<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67194943&typedoc=R>. Dernière consultation le 17/11/2014.
- (29) ANSM. Résumé des caractéristiques du produit Prograf®. Mis à jour le 07/08/2014.Disponible sur :<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61217812&typedoc=R>.
- (30) Astellas Pharma. Résumé des caractéristiques du produit Advagraf®. Disponible sur :http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130218125486/anx_125486_fr.pdf. Dernière consultation le 17/11/2014.
- (31) Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G et al. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use. Nephrol Ther. 2011 Dec; 7(7): 566-81.
- (32) Pfizer. Résumé des caractéristiques du produit Rapamune® .Mis à jour le 01/03/2013.Disponiblesur :
<https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/rapamune/rcp/FRA%20004%20RAPA%20SmPC%2001March2013.pdf>. Dernière consultation le 20/11/2014.
- (33) Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit Certican®. Mis à jour le 23/02/2015.Disponiblesur :<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60658711&typedoc=R>. Dernière consultation le 04/05/2015.
- (34) Bristol Meyer Squibb. Résumé des caractéristiques du produit Nulojix®.

Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf. Dernière consultation le 04/05/2015.

- (35) *Techniques de dosage des médicaments* du Dr François Parant
- (36) Buell JF et al. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005, 80 : S254 – S264.
- (37) Hiesse C. *la Nouvelle étape*. 2013.
- (38) Hulot J.S Moulin B. Peraldi M.N. *Néphrologie*. 7 e édition. 2016.
- (39) Audibert M. Evaluation de la lutte anti-vectorielle: approche économique. *MedTrop* 2009, 69: 185-193.
- (40) Musaraj A, Dervishi A. Pharmaco-economics analysis, as a strategy on facilitating choices between health and non-health programs in the establishment of the national health care system. *Alexandria Journal of Medicine*, 2013.
- (41) SANCHEZ TRASK, L. *Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications*. The McGraw-Hill Companies, 2011.
- (42). WERTHEIMER A., CHANEY. *Pharmacoeconomics*. Business Briefing:

Pharmagenerics, 2003, p: 7.

- (43) Jenke AC, Klaassen-Mielke R, Zilbauer M, Heininger U, Trampisch H, and Wirth S. Intussusception: incidence and treatment-insights from the nationwide German surveillance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(4): 446-451
- (44) Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, Staggs NW, Curns AT, Zimmeraman CM, Kaufman SF, Lewis JE, Vugia DJ, Powell KE, and Glass RI. Trends in intussusception associated hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics*. 2000; 106(6):1413-1421
- (45) Tate JE, Simonsen L, Viboud C, Steiner C, Patel MM, Curns AT, and Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1125-1132
- (46) CROCHARD-LACOUR, A., LELORIER, J. *Introduction à la Pharmacoeconomie*. Les Presses de l'Université de Montréal, E-book, 2011.
- (47) HAS, (2011, octobre). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique*. 83 pages
- (48) SANCHEZ TRASK, L., (2011). *Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications*. The McGraw-Hill Companies, Inc. (En ligne), 15 pages. Disponible sur <http://www.mhprofessional.com>

- (49) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2ème édition. Traduction de Marie-Odile Carrère. Paris, Ed Economica, 1998.
- (50) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2ème édition. Traduction de Marie-Odile Carrère. Paris, Ed Economica, 1998. pp 20-21
- (51) Roser R, Kind P. A scale of valuation of states of illness: is there a social consensus? *Int J Epidemiol* 1978; 7 : 347-58.
- (52) Launois R, Reboul-Marty J, Henry B et al. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer :docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 1996; 10 : 504-521.
- (53) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2ème édition. Traduction de Marie-Odile Carrère. Paris, Ed Economica, 1998. pp 219-48.
- (54) Fineberg HV. Decision trees: construction, uses, and limits. *Bulletin du cancer* 1980 ;67:395-404
- (55) Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*. Saunders, Philadelphia. 1980
- (56) Béresniak A, Duru G. *Economie de la Santé*, 4ème édition, 1997. Edition Masson
- (57) Rodríguez Barrios JM, Serrano D, Monleón T, Caro J. Discrete-event simulation models in the economic evaluation of health technologies and health products. *Gac Sanit*. 2008 Mar-Apr;22(2):151-61
- (58) Haute Autorité de Santé, (2007, novembre). Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles. 28 pages.
- (59) Yvanie. Combien coûte une greffe rénale, tout compris. juillet 2014.
- (60) SAIDI S. Profil épidémiologique et connaissances de la transplantation rénale auprès des hémodialysés chroniques de la ville de MARRAKECH. Thèse de médecine. Université Cadi Ayyad de Médecine et Pharmacie MARRAKECH ; 2007, 108p.
- (61) JEANBLANC A. Greffe de rein : le véritable prix de l'intervention. *Le point* ; 2014.
- (62) Elsharif ME, Elsharif EG, Gadour WH. Costs of hemodialysis and kidney transplantation in sudan: a single center experience. *Iran J Kidney Dis* (2010) 4:282-4.
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
- (63) Nourbala M-H, Einollahi B, Khoddami-Vishte H-R, Assari S, Simforoosh N. The Cost of Kidney Transplantation in Iran. In: *Transplantation proceedings*; 2007. 39p.

ANNEXES

ANNEXE 1**Questionnaire du patient****Receveur « phase d'entretien »**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Antécédents :

Groupage :

Lien de parenté du donneur :

Date de la 1^{ère} épuration extra rénale :

Date de la dernière épuration extra rénale :

Date de la greffe :

Néphropathie causale :

➤ Bilans pour consultation du post greffe :

Bilans	Nombre	Privé	Etat	Prix unitaire « privé »	Prix unitaire « état »	Prix total
FNS						
Bilan biochimique						
CRP						
Tacrolémie						
VS						
Bilan immunologique						
ECBU						
Chimie des urines						

➤ Imageries :

Imagerie	Nombre	Privé ou Etat	Prix
Endoscopie digestive haute			
Echographie abdominopelvienne			
Culot urinaire			
PSA			
Echographie doppler des vaisseaux du mbre gauche			
Autre			

➤ Traitement :

Date
Médicament
Precortyl
Tacrolémus
Cellcept cp 500
Clovir
Bactrim
Oméprazole
Autre

ANNEXE 2

Fiches pré greffes des donneurs/receveurs

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN

SERVICE DE NEPHROLOGIE-HEMODIALYSE

MEDECIN-CHEF DE SERVICE

Pr. M. Benmensour

Néphrologie : 2248

<i>Donneur :</i>	<i>Née en(ans)</i>
<i>Adresse :</i>	<i>Téléphone :</i>
<i>Relation entre donneur et receveur :</i> <i>Receveur</i>	Assurance : Profession :
<u>Antécédents :</u> - - - - - - <u>Groupe sanguin</u>	- <u>Mode de vie :</u> tabagisme. de prise d'alcool ou de drogue. allergie connue. prise médicamenteuse.
Anamnèse relevant par système	
Cardiovasculaire	Aucun signe d'appel cardio vasculaire

Respiratoire	Pas de dyspnée, de toux ou d'expectoration.		
Digestive	Transit conservé, pas de signes d'appel.		
Urogénitale	RAS		
Ostéoarticulaire	Pas de douleurs ou de déformation.		
Neurologique	Aucun signe neurologique particulier.		
Psychologique	Très motivée pour le don de rein		
Examen physique			
Poids kg	Dentition: satisfaisante.		
Taillecm	Examen cardiovasculaire normal, pouls périphériques conservés (tous).		
BMI Kg/m²	Examen de l'appareil respiratoire de retrouve aucune anomalie.		
	Examen abdominopelvien normal.		
	Peau et phanères : aucune lésions retrouvée à l'examen clinique.		
Examens biologiques			
BIOCHIMIE sanguine			
Urée	g/l	Phosphorémie	mg/l
Créatinine	mg/l	Cholestérol T	g/l
Glycemie	g/l	TG	g/l
Protides	g/l	LDH	ui/l
Albumine	g/l	VS	mm/1^{ère} heure.
TGO	UI/l	CRP	mg/l
TGP	UI/l	Clairace C-G	ml/min
Calcémie	mg/l	Clairace MDRD	ml/min
FNS 02/06/2014	GR	E/mm³	
	Hte	%	
	Hb	g/dl	
	VGM	fl	
	CCMH		
	GB	E/mm³	
	PN	%	

	PE	%
	PB	%
	Lym	%
	PLQ	E/mm ³
Hémostase	TP	%
	TCK	Sec
	FG	
TSH		
Sérologies et bactériologies		
HCV	Anticorps anti HCV	
HIV	Anticorps anti HIV	
HBS	Antigènes HBS	
Rubéole	IgGIgM	
Toxoplasmose	IgGIgM	
CMV	IgGIgM	
EBV		
VDRL - TPHA		
03BK dans les crachats	BAAR/champs.	
BKUrines	BAAR/champs.	
IDR a la tuberculine		
Examen Urinaire		
1ere microalbuminurie	mg/24HNégative	
2eme microalbuminurie	mg/24HNégative	
3eme microalbuminurie	mg/24HNégative	
Culot urinaire		

Examens morphologiques	
Echographie abdomino-pelvienne	<p>Rein Dt : mm/ mm/ mm.</p> <p>Rein Ghe : mm/ mm/ mm.</p> <p>différentiation cortico médullaire.</p> <p>Foie VBP:</p> <p>Rate, pancréas :</p> <p>Vessie .</p> <p>Utérus :.</p> <p>Ovaires .</p>
Radio du thorax face	
UIV	
Scintigraphie rénale ^{99m}Tc-DMSA	Bonne fonctionnalité rénale.

^{99m}Tc-DTPA	Les parts fonctionnels sont estimés à % rein gauche, % rein droit. Les parts fonctionnels sont estimés à % rein gauche, % rein droit.
Echographie cardiaque	ECG : .
Examen ophtalmologique	A V: FO
Angioscanner Uro scanner	
Examen gynécologique	
Mammographie	

--	--

TYPAGE HLA

Groupage sanguin	Donneuse Receveuse
Donneur	A*A*B*B*DRB1* DRB1*
Receveur	A*A*B*B*DRB1* DRB1*
Cross match	Négatif
Anti corps anti HLA	

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN

SERVICE DE NEPHROLOGIE-HEMODIALYSE

MEDECIN-CHEF DE SERVICE

Pr. M. Benmensour

Néphrologie : 2248

Receveur	
Nom :	Prénom :
Date de naissance :	Adresse :
Tél :	Assurance :
Néphrologue traitant :	Profession :
GROUPAGE	Date de la 1^{ère} consultation :
Donneuse:	
<u><i>Histoire de la maladie :</i></u>	
<u>Anamnèse :</u>	
<u><i>Familiale :</i></u>	
Rénale :	
• Diagnostic de néphropathie :	
• PBR :	
• Date de début de dialyse :	
• Type de dialyse :	
• Clairance si patient non dialysé :	
• Néphrectomie :	
• HTA :	
• Diabète :	
• Infections Urinaires :	
Transfusions	
Mode de vie :	
Profession :	

Situation familiale :			
Niveau scolaire :			
Toxique :			
Allergie			
Tabac			
Alcool			
Drogue			
Médicaments :			
Calcium			
Unalpha		/	
Traitement martial.		/	
EPO			
Anamnèse relevant par système			
Cardiovasculaire			
Respiratoire			
Digestive			
Urogénitale			
Ostéoarticulaire			
Neurologique			
Psychologique			
Examen physique			
Taille	cm	Poids sec	Kg
			IMC
			kg/m²
Tête /cou normal			
Thorax normal			
Cœur normal			
Examens biologiques 02/06/14			
Hémogramme :	GB	GR	Hb
			Plqt
Biochimie :	Glycémie		TGO/TGP
	GGT		PAL
	Cholestérol Total		TG
	Protide		Albumine 35
	Calcium		Phosphore 22
Sérologie :	Antigène HBS		Anticorps antiHCV
	Anticorps antiHIV		CMV IgG
	Toxoplasmose IgG		IgM
	Rubéole	IgG	IgM
	VDRL négatif		TPHA négatif
CRP	VS	mm/1^{ère} H	IDRtuberculine
TP	TCK	sec	Fibrinogene :
03 BK crachats	BK Urines		
Groupage sanguin :			
Groupage HLA			
Receveur	A*02	A* 29	B*
	A*02	A*03	B*
			B*
			B*
			DRB1* 04
			DRB1* 15
Cross match			
Anticorps anti HLA			
Urine			
Diurèse résiduelle			
Proteinurie 24h			
Examens complémentaires			
Téléthorax			

Echographie abdominopelvienne	<p>05/03/2014</p> <p><i>Reins de situation habituelle :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Dt :</i> <input type="checkbox"/> <i>Ghe :</i> <input type="checkbox"/> <i>Dédifférenciation cortico médullaire.</i> <p><i>FOIE, RATE, PANCREAS sont normaux.</i></p>
Cystographie rétrograde	
Echodoppler des membres inférieurs	
ECG	
Echographie Cardiaque	
Fibroscopie OGD	
Avis ORL	
Examen Ophtalmologique	
Examen dermatologique	

ANNEXE 3

Le protocole d'immunosuppression et de prophylaxie anti-infectieuse

Protocoles d'immunosuppression et de prophylaxie anti-infectieuse
--

1. Protocoles d'immunosuppression**a) Protocole standard pour première allogreffe rénale**

- **Induction: basiliximab (Simulect®)**
 - J0 : 20mg IV push à l'induction
 - J4 : 20mg IV push

Si DGF ou SGF : selon protocole e)
- **Tacrolimus (Prograf®)**
 - Dosage initial : 2x0,05mg/kg/j per os
 - Donneur vivant : 1^{ère} dose la veille de la greffe
 - Donneur décédé : 1^{ère} dose à J0 en pré-op
 - Taux résiduels cibles
 - 0 à 6 mois : 8 – 12 ng/ml
 - 6 à 12 mois : 8 – 10 ng/ml
 - après 12 mois : 6 – 8 ng/ml
- **Stéroïdes**

▪ J0	Solumédrol 500mg IV à l'induction
▪ J1	Solumédrol 250mg IV 1x/j
▪ J2	Solumédrol 125mg IV 1x/j
▪ J3	Prednisone 80mg per.os 1x/j
▪ J4	Prednisone 40mg per.os 1x/j
▪ J5 -J13	Prednisone 20mg per.os 1x/j
▪ J14-J29	Prednisone 15mg per.os 1x/j
▪ J30-J60	Prednisone 10mg per.os 1x/j
▪ J61-J90	Prednisone 7,5mg per.os 1x/j
▪ Après 3 mois	Prednisone 5mg 1x/j, puis selon évolution

Diminution de la Prednisone seulement en l'absence de rejet aigu depuis la dernière diminution.

Si absence de rejet pendant les 3 premiers mois, Cellcept $\geq 1.5g/j$ ou taux résiduels sup 2ng/ml, créatinine < 150 μ mol/l et pas de glomérulonéphrite à risque de récurrence comme cause de l'insuffisance rénale terminale :

- J 91 → 120 5mg
- J121 → 150 5/2.5mg en alternance
- J151 → 180 2.5mg
- J181 → 210 2.5/0 en alternance pendant un mois puis stop

Sinon : maintenir 7,5mg si poids > à 60kg et 5mg si poids < à 60kg pendant minimum 1 année post transplantation.

Pas de diminution au delà de 5 ou 7.5mg/j selon le poids du patient pendant les 2 premières années post transplantation si glomérulonéphrite à risque de récurrence comme cause de l'insuffisance rénale terminale.

- **Mycophénolate mofétil (CellCept®)**
 - Donneur vivant 2x1g/j dès J-1
 - Donneur décédé 2x1g/j dès J0

Si intolérance digestive :

- Fractionnement à 4x500mg/j
- Recherche d'une cause infectieuse (coproculture, CMV, pullulation bactérienne, colonoscopie)
- Diminuer la dose journalière en augmentant le taux résiduel de Prograf
- Si échec : Myfortic 2x360mg/j
- Si échec : Imurek

Si anomalie hématologique (autre que pseudo Pelger-Huet) : diminuer la dose journalière en augmentant celle de la Prednisonne et le taux résiduel de Prograf.

- **Prophylaxie anti-infectieuse**
 - Bactrim F®3cps/s en alternance avec Leucovorine® 15mg 3cps/s pdt 6 mois
 - Valcyte® 450mg/j si D+R- pendant 6 mois ; suivi préemptif de la virémie par PCR si D+R+ ou D-R+
- **Antra® 20mg/j**
- **Aspirine Cardio® 100mg/j**
- **Calcimagon D3® 2x1cp/j et Fosamax® 70mg/s**

b) Protocole pour situation à haut risque immunologique

- **Critères d'inclusion**
 - Patients avec taux d'anticorps lymphocytotoxiques (PRA \geq 50%)
 - \geq 2^{ème} allogreffe
 - Patients à haut risque de DGF ou SGF (âge donneur >50 ans, IF \geq 28h) : à discuter
- **Stéroïdes**
 - J0 : Solumédrol 500mg iv à l'induction
 - J1 : Solumédrol 250mg iv 60mn avant l'administration des thymoglobulines
 - J2 : Solumédrol 125mg iv 60mn avant l'administration des thymoglobulines
 - Dès J3 : selon protocole a)
- **Induction par Thymoglobulines de lapin (Genzyme)**
 - 1,5 mg/kg/j iv à J0 (à l'induction), J1 et J2. A administrer en 6h sur une voie périphérique ou centrale sans dose test, dans 500ml NaCl 0.9%
 - Vérifier l'absence d'exposition antérieure à des préparations polyclonales de lapin ; si exposition antérieure, induction par basiliximab (Simulect®)
 - Si DGF prolongé : poursuite des thymoglobulines pour une durée totale de 7 jours au maximum ; à administrer 1x/jour ou 1x/48h selon le monitoring des lymphocytes CD3, CD8, CD4
- **Tacrolimus (Prograf®)**
 - Donneur vivant : 2 x 0,05mg/kg/j per os dès la veille de la greffe
 - Donneur décédé : 2 x 0,05mg/kg/j. per os dès J0 si diurèse même inefficace ou lorsque la créatinine <400 μ mol/l si anurie
 - Taux résiduels ciblés :

- Premier mois :	10 - 12 ng/ml
- 2 à 6 mois :	8 - 12 ng/ml
- 6 à 12 mois :	8 - 10 ng/ml
- Après 12 mois :	6 - 8 ng/ml
- **Mycophénolate mofétil (CellCept®)**
 - Donneur vivant : 2x1g/j per os dès J-1
 - Donneur décédé : 2x1g/j per os dès J0
- **Bactrim F® 3cps/s en alternance avec Leucovorine® 3x15mg/s pdt 6 mois**
- **Valcyte® 450mg/j per os pendant 6 mois chez tous, sauf D-R-**
- **Antra® 20mg/j**
- **Aspirine Cardio® 100mg/j**
- **Calcimagon D3® 2x1cp/j et Fosamax® 70mg/s**

ANNEXE 4

La fiche de suivi post greffe

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
Examen clinique/Anamnèse	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ , protéides	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gamma-GT	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Surveillance de la fonction rénale et du transplant			
- Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Protéinurie des 24 h ou rapport protéinurie/créatininurie	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Ponction-biopsie rénale	En cas d'altération inexplicée de la fonction rénale, ou d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie		
Suivi immunologique			
- Recherche d'anticorps anti-HLA (classes I et II)	1 x / an et en cas de rejet, de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant		
Surveillance des immunosuppresseurs			
- Effets indésirables des immunosuppresseurs	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Suivi pharmacologique :			
- Immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : concentrations sanguines	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Pour tout immunosuppresseur : concentrations sanguines ou plasmatiques	En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse		
- Observance thérapeutique	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Prévention du risque cardio-vasculaire			
- Pression artérielle	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun)	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Anomalies lipidiques : bilan lipidique		Tous les 6 mois	
- Obésité : indice de masse corporelle (IMC)	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie)		1 x / an	
- Homocystéinémie		Dosage non recommandé	
- Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échocardiographie		1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé	

Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie

- Hémogramme	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
--------------	------------------	------------	------------------

Autres suivis biologiques

- Uricémie 1 x / an
- Magnésémie En cas de symptômes cliniques ou signes biologiques évocateurs

Suivi carcinologique

- Lymphomes :
 - Chez les patients à risque : signes cliniques Au moins 1 x / 3 mois 1 x / an
 - Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif : réplication virale par PCR Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de signes cliniques En cas de signes cliniques
- Cancers cutanés : examen cutanéomuqueux complet
 - Chez tous les patients Avant transplantation, sinon dans les 6 mois après celle-ci 1 x / an
 - En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome 1 x / 3 mois
 - En présence d'autres lésions pré malignes ou malignes 1 x / 3 à 6 mois
 - Biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse En cas de lésion à caractère inflammatoire
- Cancers urologiques :
 - Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas appareil urinaire, tomodensitométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs En cas d'hématurie macroscopique isolée
 - Tumeur rénale : échographie des reins natifs 1 x / an
- Cancers des autres organes solides (prostate, côlon, sein, col de l'utérus) Mêmes règles que pour la population générale

Suivi osseux

- Ostéopénie et ostéoporose :
 - Mesure de la taille 1 x / an
 - Interrogatoire : recherche des facteurs de risque de fracture 1 x / an
- | | | | |
|---|---|------------|------------------|
| - Calcémie et phosphatémie | 1 x / 2 semaines | 1 x / mois | 1 x / 1 à 4 mois |
| - Dosage sérique de vitamine 25(OH)D3 et parathormone | À 3 mois | À 12 mois | 1 x / an |
| - Examen densitométrique osseux | Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en | | |

Suivi	4 à 6 mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
- Ostéonécrose : IRM du bassin	cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans. Au moindre doute clinique		
Suivi infectieux			
- Infection et maladie à cytomégalovirus (CMV) : - Réplication virale	En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytolyse hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif)		
- Statut sérologique du patient et réplication virale	En fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation <i>Pas de sérodiagnostic systématique</i>		
- Infection à parvovirus B19	1 x / an		
- Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux	1 x / an		
- Infection à HHV8 : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositifs	1 x / an		
- Infections à virus <i>Herpes simplex</i> (HSV) et virus varicelle-zona (VZV) : traitement et prophylaxie <i>idem</i> population générale, sauf :	Traitement parentéral par aciclovir en urgence		
- En cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection HSV ou VZV	Prophylaxie par valaciclovir <i>per os</i> (hors AMM)		
- Pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage	Prophylaxie par cotrimoxazole, ou en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine, pendant au moins 6 mois		
- Pneumocystose : prophylaxie	Diagnostic à évoquer devant une fièvre inexplicite ou des symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme		
- Toxoplasmose	- dépistage systématique pendant les deux premières années post-transplantation (modalités précises non définies) - en cas de lésions évocatrices sur biopsie rénale		
- Infection à BK virus (BKV) : recherche dans le sang ; si test positif : à confirmer dans les 4 semaines et/ou suivi d'un test quantitatif dans le sang	1 x / 12 mois (rappel ou revaccination si Ac-anti-HBs < 10 mUI/ml)		
- Hépatite B (VHB) : - Dosage plasmatique des anticorps anti-HBs	En cas d'hépatite chronique liée au VHB		
- Recherche des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire	1 x / 12 mois		
- Hépatite C (VHC) : recherche d'une évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que des signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC	1 x / 6 mois		
- Infection par le VIH : - Recherche d'infection ano-génitale à papillomavirus	1 x / 6 mois		
- Tuberculose : - Radiographie du thorax - Test tuberculinique cutané ou intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	Post-transplantation si non fait avant la transplantation : - test positif si lésion > 5 mm entre 48 et 72 h après - si test négatif, refaire 2 semaines après		
- Bilan hépatique	En cas de prophylaxie par isoniazide (traitement de 6 ou 9 mois) : au moins 1 x / 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis 1 x / mois		
- Infections à pneumocoque	Vaccination antipneumococcique tous les 3 ans		
- Vaccinations	- Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) contre-indiqués - Vaccins inactivés autorisés		
Suivi urologique et chirurgical			
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Recherche d'un obstacle de la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie du transplant	1 x / an		
- Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle		
- Recherche d'un reflux vésico-urétéral	En présence de pyélonéphrites aiguës récidivantes		
Suivi de la fonction sexuelle			
- Évaluation et prise en charge adaptées	À la demande du patient		
Contraception et grossesse			
- Contraception : - Contraception progestative - Contraception œstroprogestative	La plus souvent proposée Peut être utilisée (mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux) Généralement contre-indiqués		
- Dispositifs intra-utérins	Suivi obstétrical effectué en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation		
- Grossesse : information et prise en charge adaptée	Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire		
Suivi de la qualité de vie	Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire		

ANNEXE 5

Traitement des rejets aigus**a) Traitement du rejet aigu cellulaire****➤ Bolus de stéroïdes**

- Prednisone à dose habituelle inchangée
- Solumédrol 500mg i.v. 1x/j en perfusion de 30 minutes, 5 jours consécutifs

Rejet cortico-résistant : si absence d'amélioration significative de la créatinine à J4. Envisager l'administration d'anticorps anti-lymphocytaires polyclonaux ou monoclonaux dès le 4^{ème} jour

➤ Anticorps anti-lymphocytaires polyclonaux (Thymoglobulines de lapin) ou monoclonaux (OKT3) :

- Solumédrol
 - 500mg 60 min avant l'administration des anticorps
- Thymoglobulines de lapin (Genzyme)
 - 1,5mg/kg pendant 4 à 7 jours
 - Monitoring des populations de lymphocytes T CD3, CD4, CD8
 - détermination du taux à J0 (avant le début des anticorps anti-lymphocytaires), puis après 3 doses
- OKT3
 - 5mg i.v. pendant 7 à 10 jours (avec filtre lors de l'administration)
 - Monitoring des populations de lymphocytes T CD3, CD4, CD8
 - détermination du taux à J0 (avant le début des anticorps anti-lymphocytaires), puis après 3 doses

➤ Prednisone à la dose habituelle inchangée**➤ Prograf® ou Néoral®**

- diminution des doses de 50% pendant la durée du traitement

➤ Si Néoral®

- stop après 3 jours de traitement par anticorps et passage au Prograf 0,05mg/kg 2x/j per os, 24 h après l'arrêt du Néoral

➤ CellCept® ou Myfortic®

- réduction de la dose de 50% pendant la durée du traitement.
- rétablissement des doses antérieures 1 jour avant la fin des thymoglobulines ou 3 jours avant la fin de l'OKT3

➤ Valcyte® 450mg/j pendant 6 mois chez tous sauf D-R-**➤ Bactrim F® 3cps/s en alternance avec Leuovorine® 3x15mg/s pendant 6 mois****➤ Antra® 20mg/j****b) Traitement du rejet aigu humoral****➤ Critères d'inclusion**

- **Evidence clinique de rejet sévère**
 - résistant aux stéroïdes et nécessitant un traitement anti-lymphocytaire
- **Biopsie du greffon rénal**
 - montrant un rejet aigu humoral (C4d+ le long des capillaires péri-tubulaires)
- **Cross-match positif « de novo »**
- **Anticorps spécifiques anti-donneur (DSA)**
 - IgG anti-HLA de classe I et/ou II à un titre d'au moins 1:2.

➤ **Protocole de traitement**

- **Plasmaphérèses**
1x/j pendant 5 jours consécutifs. Le suivi des DSA et l'évaluation de la fonction rénale seront déterminants quant à la nécessité de plasmaphérèses supplémentaires. Des traitements supplémentaires de plasmaphérèses (jusqu'à 5) pourront être administrés tous les 2 jours, si nécessaire.
Cross-match pendant la plasmaphérèse : le titrage des taux de DSA sera pratiqué après la 5^{ème} plasmaphérèse, pour guider le traitement.
- **Traitement anti-lymphocytaire (Genzyme)**
Thymoglobulines de lapin (1.5mg/kg/j) durant 7-10 jours consécutifs, à administrer après la plasmaphérèse
- **IVIg (Kiovig®) 0,4g/kg, après la dernière plasmaphérèse.**
- **Rituximab (Mabthera®) 375mg/m² 2x, à une semaine d'intervalle**
- **Prograf®**
Si patient sous Néoral : interrompre le traitement après au moins 3 jours d'administration d'OKT3 ou de thymoglobulines, et commencer le traitement de Prograf (24 heures après l'arrêt du Néoral), à raison de 0,05mg 2x/j per os ; viser des taux entre 10-15ng/ml
- **CellCept®** à poursuivre à raison de 2x1g/j
- **Valcyte®** 450mg/j pdt 6 mois chez tous sauf D-R-
- **BactrimF®** 3cps/s en alternance avec Leucovorine® 3x15mg/s pdt 6 mois
- **Antra®** 20mg/j

Résumé

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale car elle améliore l'espérance et la qualité de vie des patients.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact pharmaco-économique de la greffe rénale au CHU Tlemcen.

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective réalisée sur une période de 6 mois, du 01/11/2016 au 01/05/2017, portant sur 15 patients greffes rénaux entre 2013 et 2016 au CHU Tlemcen. Les coûts analysés comportent les couts pharmaceutiques des médicaments et consommables, et les couts des bilans biologiques et radiologiques.

L'âge moyen des patients est de 35,9 ans, sexe ratio à 2. Le cout des bilans pré greffe d'un couple donneur vivant/receveur est de 137078.88 DA. Le cout pharmaceutique du prélèvement /implantation d'organe est revenu à 169167.7 DA. Le cout pharmaceutique moyen de l'hospitalisation a été estimé à 706085,06 DA. Le cout pharmaceutique moyen annuel de la greffe chute considérablement après la première année passant de 2076575.96 DA à 422837,40 DA la 2^{ème} année, et 357315,08 DA la 3^{ème} année.

La greffe rénale permet de réaliser des économies considérables par rapport à la dialyse, au-delà de la première année

Mots clés : Transplantation rénale, pharmaco-économie, Hôpital de Tlemcen

Abstrat

The kidney transplant is the treatment of choice of the terminal chronic renal insufficiency because it improves the hope and the quality of life of the patients.

The objective of our study is to estimate the impact pharmaco-economic of the renal transplant in the CHU TLEMEN.

It is a descriptive, retrospective study realized for a period of 6 months, from 01/11/2016 till 01/05/2017, concerning 15 patients renal Clerk's Offices between 2013 and 2016 in the CHU TLEMEN. The analyzed costs contain the pharmaceutical costs of medicine and consumables, and costs of the biological and radiological balance sheets. The average age of the patients is of 35,9 years, sex ratio in 2. The cost of balance sheets meadow transplants of a couple donor vivant/receveur is 137078.88 DA. The pharmaceutical cost of the taking/setting-up of organ returned to 169167.7 DA. The average pharmaceutical cost of the hospitalization was estimated (esteemed) at 706085,06 DA. The annual average pharmaceutical cost of the transplant falls considerably after the first year crossing of 2076575.96 DA to 422837, 40 DA the 2nd year, and 357315,08 DA 3rd year.

The renal transplant allows to realize considerable savings (economies) with regard to (compared with) the dialysis, beyond the first year

Keywords: Transplantation renal, pharmaco- economy, Hospital of Tlemcen.

ملخص

يعتبر زرع الكلى العلاج الأفضل لمرض القصور الكلوي المزمن في مرحلته الأخيرة كما انه يحسن من نوعية حياة المريض

الهدف من دراستنا هو تقييم الاقتصاد الصيدلاني لعملية زرع الكلى في مستشفى جامعة تلمسان

هي دراسة رجعية وصفية أجريت في مدة ستة أشهر من 1 أكتوبر 2016 إلى 1 ماي 2017 على 15 مريض أجريت لهم عملية زرع الكلى مابين 2013 و 2016 في مستشفى جامعة تلمسان

التكاليف المدروسة هي تكاليف الأدوية المواد الطبية المستهلكة تكاليف التحاليل الطبية و الإشعاعية

متوسط العمر للمرضى هو 35.9 سنة نسبة جنس الذكور\ الإناث هو 2

تكلفة التحاليل الطبية قبل عملية زرع الكلى لزوجين معطي\الخذ تقدر ب 13707888 دج

متوسط التكلفة الصيدلانية لعملية زرع الكلى لزوجين تقدر ب 169167.7 دج

متوسط التكلفة الصيدلانية للفترة الاستشفائية للأخذ تقدر ب 706085,06 دج

متوسط التكلفة السنوية لسنة زرع الكلى يتناقص بعد السنة الأولى من 2076575.96 دج إلى 422837,40 دج السنة الثانية و 357315,08 دج السنة الثالثة

زرع الكلى يسمح بتحقيق اقتصاد كبير مقارنة مع غسيل الكلى بعد السنة الأولى

الكلمات الأساسية: زرع الكلى الرقابة الصيدلانية والمسائل الاقتصادية مستشفى تلمسان