

SOMMAIRE

1. Définition du J₀ post-transplantation hépatique	Page 2
2. Le protocole d'immunosuppression et son suivi	Page 2
2.1. Le protocole standard d'immunosuppression	Page 3
2.2. Le protocole SIMULECT® si insuffisance rénale sévère	Page 5
2.3. Conduite à tenir en cas de neutropénie sévère	Page 6
2.4. Le suivi thérapeutique des immunosuppresseurs	Page 6
2.5. Traitement curatif du rejet	Page 8
3. Prévention systématique	Page 8
3.1. Protection gastroduodénale	Page 8
3.2. Prévention des infections herpétiques et à CMV	Page 9
3.3. Prévention des infections bactériennes	Page 9
3.4. Prévention des candidoses	Page 10
3.5. Prophylaxie des thromboses	Page 11
4. Préventions particulières	Page 12
4.1. Prévention contre le virus de l'hépatite B	Page 12
4.2. Prévention contre le virus de l'hépatite C	Page 12
4.3. Prévention contre le VIH	Page 12
5. Traitement des complications infectieuses	Page 13
5.1. Complications infectieuses atypiques	Page 13
5.2. Diagnostic	Page 13
5.3. Traitement	Page 13
6. Interactions médicamenteuses et immunosuppresseurs	Page 14
6.1. Entre immunosuppresseurs	Page 14
6.2. En cas d'infections bactériennes	Page 14
6.3. En cas d'infections fongiques	Page 15
6.4. En cas de convulsion – crise- état de mal-traitement de fond	Page 15
6.5. En cas de sédation ou de resédation	Page 16
6.6. En cas d'hypertension artérielle	Page 16
6.7. En cas de troubles du rythme	Page 16
6.8. En cas de gastroparésie	Page 16
6.9. En cas de prévention ou traitement des dyslipidémies	Page 16
6.10. En cas de traitement contre le VIH	Page 17
7. Suivi de la fonction rénale	Page 17
8. Calcémie et magnésémie	Page 17

L'arrivée du transplanté hépatique en réanimation chirurgicale digestive déclenche le J₀ post-transplantation et conduit à la planification des protocoles médicamenteux administrés au patient.

1. DÉFINITION DU J₀ POST-TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Le J₀ correspond à la **période de la première feuille de surveillance infirmière** établie pour le patient, quelle que soit l'heure à laquelle est ouverte cette feuille de surveillance : cette feuille couvre la période allant de 07h du matin à 06h59 le lendemain.

Le J₁ correspond donc à la période couverte par la deuxième feuille de surveillance infirmière. Le J₂ correspond à la troisième, le J₃ à la quatrième, etc.

Pour le J₀ et contrairement aux autres jours, **la durée du J₀ est donc exceptionnellement de 24 heures** : par exemple, elle peut être de 5 heures si le patient est accueilli à 2h du matin ou de 21 h si le patient est accueilli à 10h.

Le **respect des jours** post-transplantation hépatique permet d'assurer une administration reproductible du protocole d'immunosuppression d'un patient à un autre.

2. LE PROTOCOLE D'IMMUNOSUPPRESSION ET SON SUIVI

Débutant à l'arrivée du patient en réanimation, **l'immunosuppression** post-transplantation repose sur une trithérapie **tacrolimus – mycophénolate - corticoïdes**. Il s'agit du **protocole standard** applicable à la grande majorité des patients et peut toutefois être modifié dans deux situations :

1) A la sortie du bloc opératoire en cas d'insuffisance rénale ou de risque d'insuffisance rénale, une épargne en tacrolimus est alors faite au profit du Simulect® (voir 2.2).

Les facteurs de risque d'insuffisance rénale postopératoire identifiés sont :

a) **La période prégreffe:**

- Existence d'une insuffisance rénale prégreffe définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min.
- Antécédent d'insuffisance rénale aigue
- Antécédent de syndrome hépatorénal
- Retransplantation et patient soumis aux anticalcineurines au long cours

b) **La période peropératoire :**

- Choc ou transfusion massive > 6CGR
- Syndrome de reperfusion majeur et prolongé

En cas de doute, la première prise de tacrolimus peut être retardée d'au moins 24 heures, le temps d'évaluer correctement la fonction rénale.

2) Une neutropénie sévère peut conduire à une diminution ou une interruption du **mycophénolate mofétil** (voir 2.3).

Aussi, pour tous les transplantés et en toute circonstance, seul reste invariant le protocole d'administration des glucocorticoïdes.

2.1. Le protocole standard d'immunosuppression

La prescription de la trithérapie est réalisée comme suit :

2.1.1. *Prescription des glucocorticoïdes*

Le but du protocole est d'assurer une couverture par les glucocorticoïdes qui respecte la décroissance allant de 5 mg/kg/j au bloc opératoire, en tenant compte du poids du patient avant transplantation, jusqu'à **20 mg pour tous à J7**.

La première administration est réalisée au bloc opératoire avant le déclampage : SOLUMEDROL® (méthylprednisolone) par voie IV à la posologie de 5 mg/kg à perfuser sur 1 heure.

La deuxième administration est réalisée en réanimation dans l'heure qui suit l'arrivée du patient, à la même dose et selon les mêmes modalités.

La troisième administration a lieu à J1 à dix heures du matin (en respectant un intervalle de 10h par rapport à la deuxième administration) ainsi que toutes les autres administrations quotidiennes suivantes.

Conduite du traitement :

- la prescription des corticoïdes se fait **selon quatre plages de poids** permettant de couvrir la totalité des patients comme décrit dans les annexes 1 et 2.
- le glucocorticoïde prescrit par voie IV est la méthylprednisolone - SOLUMEDROL®
- le glucocorticoïde prescrit par voie orale est la prednisone - CORTANCYL® : elle peut être prescrite à partir de J5 dès que le transit est repris et que le patient peut avaler.



En cas de retransplantation précoce (jusqu'à 72h), en raison du risque accru de neuropathie chez un patient ayant déjà reçu de fortes doses de corticoïdes, le schéma est le suivant :

- première administration habituelle de 5mg/Kg au bloc opératoire avant déclampage
- la deuxième administration se fait en réanimation en reprenant le protocole au jour où il a été interrompu lors de la première transplantation.

Au-delà de 72 heures, discuter au cas par cas.

2.1.2. *Prescription de tacrolimus*

Le tacrolimus, appelé également FK du nom de son code de recherche FK506, est administré en réanimation **uniquement sous forme de PROGRAF® gélule**. Cet anticalcineurine représente l'immunosuppresseur majeur post-TH.

Son introduction peut être effectuée dès J₀ si la fonction rénale du patient le permet car le principal effet indésirable du tacrolimus est sa néphrotoxicité. La première prise de tacrolimus peut être décalée de 24h à 48h, en cas de doute sur une insuffisance rénale, le temps d'évaluer la qualité de la reprise de la fonction rénale.

Dans tous les cas, **son introduction dans le cadre du protocole standard ne doit pas être différée au-delà de J3** sauf si le protocole SIMULECT® se substitue au protocole standard.

Du fait de la variabilité très importante de sa pharmacocinétique, à la fois intra- et interindividuelle, la conduite du traitement par tacrolimus repose sur un suivi rapproché de ses concentrations sanguines pour adapter au quotidien sa posologie (voir 2.4. Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs).

Conduite du traitement :

- comme pour les corticoïdes, la posologie initiale de tacrolimus se définit par rapport à **quatre plages de poids**, correspondant à environ 0,025 mg/kg/j (voir annexes 1 ou 2).
Ce schéma posologique standardisé permet de débiter le traitement sans encourir de risque toxique et l'aspect bénéfice-risque a été validé en 2017 par une étude sur plus de 150 patients.
- dans tous les cas, **le premier dosage sanguin de tacrolimus** doit être effectué le lendemain matin de son introduction (voir Suivi thérapeutique 2.4.).
- l'administration du tacrolimus est toujours effectuée **par voie digestive**, soit par sonde nasogastrique dans les suites précoces, soit par voie orale dès que le patient peut avaler.
- lorsque le patient retrouve une alimentation normale, l'administration de tacrolimus se fait en 2 prises par jour au début du petit déjeuner et du repas du soir, soit respectivement vers 8 heures et 20 heures.
- En cas d'hémoglobine basse et d'hypoalbuminémie franche, la dose journalière de tacrolimus peut être portée à 3 prises par jour pour limiter le risque toxique du tacrolimus. L'administration de la prise intermédiaire a lieu entre 13h à 14h.
- en cas de nutrition entérale, l'alimentation est programmée en continue sur 24h et ne doit pas être arrêtée pendant l'administration du tacrolimus. Par contre, la concentration sanguine à même posologie va augmenter à la reprise d'une alimentation normale (meilleure biodisponibilité du tacrolimus) d'où la nécessité de prescrire un dosage résiduel quotidien au moins pendant les 3 jours qui suivent ce relais.
- dans de rares situations où le patient est en occlusion ou iléus prolongé, il est possible d'administrer PROGRAF® en « sublingual », correspondant en fait, après dissolution de la masse de poudre par la salive sous la langue, à une absorption progressive haute gastrique. Dose de PROGRAF et cible de la concentration sanguine en tacrolimus doivent être **impérativement révisées** sur cette période.
- Si le séjour d'un patient doit se prolonger au-delà de deux semaines en réanimation, une estimation du temps prévisible du séjour impose, au-delà de 15 jours, de réaliser une AUC de tacrolimus pour affiner la dose quotidienne journalière de PROGRAF®.
- Enfin, MODIGRAF®, la forme pédiatrique de PROGRAF®, peut être employée dès lors que la dose par prise est inférieure à 0,5 mg et oblige à utiliser des sachets de 0,2 mg.


2.1.3. Prescription de mycophénolate mofétil (MMF)

Le mycophénolate mofétil, administré sous forme de CELLCEPT®, est une prodrogue de l'acide mycophénolique, lequel entraîne une déplétion lymphocytaire par action sur l'IMPDH.

Il constitue une immunosuppression complémentaire à l'immunosuppression du tacrolimus et permet de réduire l'exposition au tacrolimus en monothérapie, donc la cible sanguine recherchée pour maintenir une immunosuppression suffisante.

La posologie initiale en **mycophénolate mofétil** est fixe quel que soit le poids du patient : **1500 mg matin et soir**.

Conduite du traitement :

- l'administration du **mycophénolate mofétil**, comme celle de tacrolimus, se fait d'emblée par voie orale, soit par sonde nasogastrique à l'aide de la suspension buvable dans les suites précoces ou par prise directe par le patient de trois comprimés à 500 mg.
-  dans de rares situations où le patient est en **occlusion ou iléus prolongé**, la **voie intraveineuse** doit **impérativement** prendre le relais à raison de **1 gramme matin et soir** pour éviter le risque de toxicité digestive directe sur la muqueuse pouvant conduire à une perforation intestinale.
- les horaires de prise, 8 heures et 20 heures, sont identiques à ceux de tacrolimus.
- Le dosage plasmatique résiduel seul du mycophénolate en réanimation est ininterprétable du fait de sa fraction liée à l'albumine de 97% (voir 2.4. Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs). Aussi, les diminutions de dose pourront être réalisées sur la tolérance clinique (diarrhée) ou la biologie (neutropénie) en cas de besoin.
- Si le séjour d'un patient doit se prolonger au-delà de deux semaines en réanimation, une estimation du temps prévisible du séjour impose, au-delà de 15 jours, de diminuer la posologie de CELLCEPT® de 1500 à 1000 mg, matin et soir, puis d'affiner la dose quotidienne à partir de la réalisation d'une AUC.
- Un sepsis évolutif ne doit pas faire modifier la cible thérapeutique des immunosuppresseurs. Il est cependant impératif de ne prendre aucun risque de surexposer le patient sur cette période critique. La cible visée sera donc la borne basse de la fourchette thérapeutique

2.2. Le protocole basiliximab (SIMULECT®) si insuffisance rénale sévère

* Si le transplanté à la sortie du bloc opératoire présente une insuffisance rénale sévère ou un risque fort d'insuffisance rénale (cf. facteurs de risque cités en 2.), l'introduction du tacrolimus doit être retardée du fait de sa néphrotoxicité potentielle.

Le degré d'insuffisance rénale, son origine, sa durée prévisible font que la décision de substituer le tacrolimus par le **basiliximab (SIMULECT®)** doit se faire au cas par cas. Dans tous les cas, cette décision est à prendre **au plus tard à J2** de la transplantation.

Par rapport au protocole standard, seule change la prescription de tacrolimus qui est remplacée par celle de **basiliximab**. Prescriptions de **corticoïdes** et de **mycophénolate** restent **inchangées**.

Anticorps anti-IL-2, le basiliximab est prescrit à posologie fixe quel que soit le transplanté : deux injections d'une **ampoule injectable de 20 mg à 4 jours d'intervalle**. Exemple : si 1^{ère} administration à J0 alors seconde administration à J4. Si 1^{ère} administration à J1 alors seconde administration à J5.

* Ce protocole permet **d'offrir une couverture immunosuppressive suffisante sur les dix premiers jours post-transplantation**. Toutefois, l'introduction du tacrolimus doit être effective à partir de J7 ou J8 pour avoir **au plus tard à J10** une concentration sanguine commençant d'être satisfaisante. Le week-end est privilégié dès que possible pour réaliser l'introduction de PROGRAF®.

La posologie d'introduction du tacrolimus correspond alors **au double** de la **posologie initiale** du protocole standard, soit 0,05 mg/kg/j, si les fonctions hépatiques ont repris normalement.

* Très exceptionnellement, si la fonction rénale reste critique autour de J7 ou J8 avec un espoir d'amélioration dans les jours à venir, il est envisageable d'administrer **une 3^{ème} dose** de SIMULECT® pour prolonger la période sans tacrolimus. Elle doit être administrée entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour au plus tard après l'administration de la deuxième dose.

A l'opposé, si la fonction rénale s'améliore plus vite que prévu, la seconde injection de SIMULECT® doit être maintenue car le « pouvoir immunosuppresseur » d'une seule dose dans le temps n'a jamais été évalué.

* Enfin, contrairement aux corticoïdes, en cas de retransplantation sous SIMULECT®, le protocole ne tient pas compte des administrations antérieures et **se** déroule classiquement.

2.3. Conduite à tenir en cas de neutropénie sévère

Comme le principal effet secondaire du mycophénolate est d'être potentiellement leucopéniant, sa prescription est différée si, au retour du bloc opératoire le patient présente **une neutropénie avec PNN inférieurs à 1500**.

L'absence de mycophénolate conduit à intensifier le traitement par tacrolimus et donc à relever la cible de la concentration sanguine recherchée (voir 2.4. Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs).

Dans les suites postopératoires, si une neutropénie sévère survient chez un patient recevant ce protocole immunosuppresseur, vérifier en premier que le mycophénolate est bien la cause de cette neutropénie avant de diminuer ou de suspendre sa prescription, en particulier délai d'apparition, autres médicaments leucopéniants comme les IPP.

Si, à cette occasion, la décision est prise de suspendre le mycophénolate, la stratégie consiste de la même façon à remonter la cible en tacrolimus de +1 à +2 µg/L.

2.4. Le suivi thérapeutique des immunosuppresseurs

Tacrolimus et mycophénolate font l'objet d'une stratégie différente en termes de suivi thérapeutique pharmacologique.

2.4.1. Le suivi thérapeutique du tacrolimus

Comme la pharmacocinétique du tacrolimus présente de larges variations intra- et interindividuelles, la conduite thérapeutique **ne se base que** sur la mesure de la concentration sanguine résiduelle qui est un reflet correct de l'aire sous la courbe chez le transplanté.

Elle permet ainsi par la recherche d'une concentration cible en tacrolimus de limiter à la fois le risque de rejet et la néphrotoxicité induite par le tacrolimus.

*** Prescription du dosage sanguin (résiduel)**

Sur les sept premiers jours post-transplantation, le dosage sanguin doit être prescrit **quotidiennement** et ensuite espacé en fonction de la situation clinique et de l'obtention de taux stables en tacrolimus.

Le prélèvement résiduel est effectué par l'infirmière de jour entre 6h30 et 7h avant la prise du matin et transmis à l'ACDL par pneumatique pour analyse en Pharmacologie à Bichat. Le dosage, réalisé par LC-MS/MS, est spécifique et son seuil de quantification de 1 µg/L adapté au besoin.

* Adaptation de posologie

Chaque résultat de dosage sanguin résiduel génère une adaptation de posologie mais nécessite une interprétation préalable à partir des principaux paramètres pertinents de suivi du transplanté.

L'interprétation d'un résultat de dosage permet à l'unité de pharmacologie d'adapter la posologie en prenant en compte les paramètres suivants :

- pour le tacrolimus : posologie et concentration sanguine en intégrant les antécédents sur au moins les trois derniers jours, l'hématocrite car le tacrolimus se concentre à 95% dans les globules rouges, l'albuminémie car le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques et à l'albumine (>99%),
- pour le transplanté : les paramètres biologiques concernant les fonctions hépatobiliaires et rénales, la clinique et tout particulièrement la notion de sepsis,
- les médicaments susceptibles d'interférer avec le tacrolimus, en particulier avec son métabolisme impliquant le cytochrome 3A4 et son élimination exclusivement biliaire (donc aucune adaptation nécessaire si insuffisance rénale).

Un externe en pharmacie est chargé de colliger au jour le jour les données citées ci-dessus pour chacun des transplantés. Ces données serviront à établir un **conseil posologique individualisé**.

Les résultats sont transmis en fin d'après-midi au réanimateur, en semaine par l'interne en pharmacologie et les week-ends par l'interne en pharmacie de garde. La préconisation de posologie fait l'objet d'un échange à la remise de la feuille récapitulative des résultats de suivi thérapeutique pharmacologique. Au réanimateur de valider cette proposition en s'assurant que la situation clinique n'a pas évolué dans les dernières heures.

* Cibles recherchées en tacrolimus

Comme le tacrolimus se concentre dans les globules rouges à 95%, **la cible recherchée est modulée par l'hématocrite du patient** (annexe 3). Cette cible tient également compte de l'albuminémie et de la présence d'un sepsis.

En cas de suspension du traitement par mycophénolate et/ou corticoïdes, la cible en tacrolimus est à réévaluer entre réanimation et pharmacologie.

Au final, seule la cible individualisée compte et non la dose administrée qui, de ce fait, peut être très élevée ou très faible selon le besoin. Cette cible peut, selon les cas extrêmes, varier de 3 à 11 µg/L sur la période précoce, tout en maintenant une immunosuppression suffisante.

* Albuminémie

Le tacrolimus étant fortement lié à l'albumine (ainsi qu'à l' α -1 glycoprotéine), plus l'albuminémie est basse, plus la fraction libre pharmacologiquement active du tacrolimus est importante. Comme **la fraction libre** ne représente environ que **0,1% du dosage sanguin** total du tacrolimus, l'adaptation de posologie prenant en compte ce paramètre ne peut donc être qu'**empirique**.

Aussi, le suivi de l'albuminémie est important: doser l'albuminémie **deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de taux stables supérieurs à 30 g/l**, voire plus souvent à la demande de la pharmacologie.

2.4.2. Le suivi thérapeutique de l'acide mycophénolique

Même si les effets indésirables du mycophénolate sont modestes par rapport à ceux du tacrolimus, la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique montre une importante variabilité intra-individuelle au cours du temps et interindividuelle.

Le laboratoire de Pharmacologie de Bichat réalise le dosage plasmatique total de l'acide mycophénolique. Or, celui-ci est très fortement lié aux protéines et à l'albumine (>97%). Dans le contexte post-TH d'hypoalbuminémie toujours, majeure souvent, le dosage plasmatique total n'est pas interprétable et seul, le dosage de la fraction libre est pertinent.

De ce fait, une étude longitudinale sur un an conduite sur 116 de nos patients a pu confirmer en 2016 la non-pertinence d'un dosage résiduel précoce en acide mycophénolique, pouvant être par ailleurs plus dangereux qu'utile.

L'adaptation de posologie de CELLCEPT® dans la phase réanimatoire se base donc sur la clinique ou la biologie. Exceptionnellement, la pharmacologie peut être amenée à demander un dosage résiduel, très souvent en cas d'épuration extrarénale prolongée, pour adapter si besoin et de façon circonstanciée la posologie.

2.5. Traitement curatif du rejet

Il est utilisé quand un rejet aigu survient malgré le traitement immunosuppresseur préventif. Un rejet aigu est surtout à craindre dans les 3 à 4 premières semaines après la transplantation. Actuellement il est devenu exceptionnel.

Depuis fin 2008 et l'application de ce protocole pour la thérapie immunosuppressive, il n'y a pas eu de cas documentés dans la phase réanimatoire. Un rejet serait toujours le reflet d'une immunosuppression insuffisante par rapport à la cible recherchée.

En première intention, il est donc impératif de vérifier si la couverture immunosuppressive se trouve bien dans la cible recherchée **à la fois en tacrolimus et en mycophénolate**.

- si ce n'est pas le cas, procéder à l'augmentation nécessaire de la posologie pour atteindre la cible.
- si c'est le cas, avec une résiduelle de tacrolimus < 10 µg/L, augmenter la posologie en tacrolimus pour atteindre la cible de 10 µg/L sans la dépasser.

Ce n'est que lorsque l'augmentation de la résiduelle en tacrolimus n'est pas efficace ou non souhaitable du fait de ses effets secondaires que les bolus de corticoïdes sont à envisager et consistent en l'administration de **méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) 1 gramme** en perfusion de 1h par jour pendant 2 jours consécutifs.

Une biopsie hépatique permettant la confirmation du rejet est fortement indiquée avant l'administration des bolus (sauf le week-end ne permettant pas le rendu des résultats anatomopathologiques, si la suspicion est forte, les bolus sont faits). Une PBH pourra encore être réalisée *a posteriori*).

En l'absence d'amélioration significative des tests hépatiques au bout de 48 heures, il est possible de renouveler l'administration de 2 bolus de 1g de SOLUMEDROL® séparés de 24 heures.

3. PRÉVENTION SYSTÉMATIQUE

3.1. Protection gastroduodénale

Pantoprazole 30 mg /j (ou l'IPP au marché en cours) jusqu'à reprise d'une alimentation orale normale, puis diminution du pantoprazole 15 mg/j.

A l'arrivée dans le service d'hépatologie, l'indication doit être réévaluée.

3.2. Prévention des infections herpétiques et à CMV

Le protocole standard pour tous les patients est le protocole aciclovir à l'**exception des receveurs CMV négatif porteurs d'un greffon CMV positif pour lesquels le protocole valganciclovir est appliqué.**

La couverture antivirale est mise en œuvre jusqu'à la fin du 6^{ème} mois post-transplantation, excepté pour les D-/R- jusqu'à la fin du 4^{ème} mois.

3.2.1. Protocole aciclovir (ZOVIRAX®)

La posologie en aciclovir est de 10 mg.kg⁻¹.8h⁻¹, à adapter à la fonction rénale. Le poids pris en compte est **le poids le plus récent** post-transplantation. En cas d'insuffisance rénale postopératoire, l'introduction de l'aciclovir peut être retardée de 48 heures. Le traitement IV est à poursuivre jusqu'à la reprise du transit.

En effet, solution buvable ou comprimé de ZOVIRAX® **ne doivent jamais être employés** car leur biodisponibilité est mauvaise (10%) ne garantissant pas une couverture suffisante pour tous les patients. Dès que la patient peut avaler, le relais per os est donc pris par le valaciclovir (ZELITREX®) 2g x 3 par jour, à adapter également à la fonction rénale.

L'annexe 1 détaille les posologies à prescrire en aciclovir ou valaciclovir, selon le poids du patient et l'état de sa fonction rénale. La demi-vie de 3h de l'aciclovir permet de ne prescrire par voie IV que des doses multiples de 250 mg et /ou 500 mg simplifiant ainsi la préparation infirmière.

3.2.2. Protocole valganciclovir (ROVALCYTE®)

Le traitement est initié à l'admission du patient en réanimation par sonde nasogastrique à l'aide de la solution buvable de ROVALCYTE®. En cas d'insuffisance rénale postopératoire, l'introduction de valganciclovir peut être retardée de 48 H.

En cas d'occlusion même fonctionnelle, passer à la forme IV (CYMEVAN® 5mg/kg/j x 2) dont les poches prêtes à l'emploi sont préparées par la pharmacie, ce qui nécessite d'anticiper au mieux la prescription.

La posologie en valganciclovir solution buvable est fixe mais doit être adaptée impérativement à la fonction rénale. Le poids pris en compte est **le poids le plus récent** post-transplantation (molécule hydrophile). Dès que le patient peut avaler, le relais est pris par la forme comprimé : ROVALCYTE® 900mg x 2 par jour, à adapter également à la fonction rénale.

L'annexe 2 détaille les posologies à prescrire en valganciclovir, selon le poids du patient et l'état de sa fonction rénale.

3.3. Prévention des infections bactériennes

3.3.1 : L'antibioprophylaxie s'arrête à la sortie du bloc opératoire.

3.3.2 : Les cas particuliers :

- a. Un patient traité pour une infection préopératoire : l'antibiothérapie est poursuivie en post-TH jusqu'à la fin prévue du traitement.
- b. Un patient a des facteurs de risque de bile colonisée : prothèse biliaire, sphinctérotomie, antécédents d'angiocholite, anastomose bilio-digestive.
L'antibioprophylaxie débutée au bloc est poursuivie jusqu'à réception des prélèvements peropératoires et selon les cas sera soit poursuivie pour une durée totale de 5 jours, soit adaptée pour une période de 5 jours, ou arrêtée en l'absence de documentation positive.
- c. Le liquide de conservation est colonisé à BGN : initiation du traitement probabiliste par du céfotaxime. Si BGN + Cocci+ : TAZOCILLINE[®], puis adaptation selon le germe pour 5 jours. Seuls les staphylocoques coagulase négative ne sont pas pris en compte.
- d. La connaissance d'une bactériémie chez le donneur doit être prise en compte dans l'initiation d'un traitement probabiliste.

3.4. Prévention des candidoses

La prévention antifongique s'adresse aux patients présentant des facteurs de risque d'infection fongique.

A. Identification des facteurs de risque

a. Préopératoires

MELD \geq 35

Insuffisance rénale aiguë dialysée

PNF défailante

Antibiothérapie préalable répétée

Hépatite fulminante avec défaillance hémodynamique et rénale

b. Peropératoires

Anastomose bilio-digestive

Choc hémorragique (transfusion \geq 5CG)

c. Postopératoires

Antibiothérapie large spectre

Reprise chirurgicale

Dysfonction du greffon

Insuffisance rénale aiguë dialysée

Nutrition parentérale totale

B. Quand débiter la prophylaxie

a. Si au moins 1 facteur de risque préopératoire :

Faire une cartographie fongique

Prélever 3 couples d'hémocultures sur 1 journée pour un total de 60 ml de sang (soit 6x10 ml)

Débiter la prophylaxie dès l'induction de l'anesthésie.

b. Si au moins 2 facteurs de risque per et/ou postopératoires :

Faire une cartographie fongique

Prélever 3 couples d'hémocultures sur 1 journée pour un total de 60 ml de sang (soit 6x10 ml)

Débiter la prophylaxie sans attendre le résultat de la cartographie

C. Choix de la molécule :

En première intention : échinocandines

Caspofungine si patient de moins de 80 kg : 70 mg/J puis 50 mg/J IVL

Mycafungine si patient de plus de 80kg : 100 mg/J IVL

Si cartographie fongique positive, rétrocession au fluconazole si levure sensible (800mg/J puis 400mg/J IVL ou PO, à adapter selon la fonction rénale)

Si cartographie négative, poursuivre l'échinocandine jusqu'à disparition des facteurs de risque.

D. Durée de la prophylaxie

La prophylaxie sera arrêtée si l'ensemble des critères suivants est réuni :

Arrêt de l'antibiothérapie large spectre

Correction de l'insuffisance rénale aiguë

Arrêt de la nutrition parentérale totale

Sevrage des catécholamines

Absence de complication chirurgicale nécessitant une reprise

En cas de non disparition des facteurs de risque à J14 d'initiation du traitement, la poursuite du traitement doit être réévaluée quotidiennement.

E. Modalités de réalisation de la cartographie fongique :

Prélèvements de 5 sites :

- Ecouvillon nasal pour recueil des sécrétions nasopharyngées ou aspiration trachéale
- Ecouvillon rectal
- Ecouvillon pli inguinal
- Urines
- Liquide gastrique

L'intérêt de la cartographie réside dans l'identification des levures et l'aide au choix de la molécule (rétrocession au fluconazole). Il ne s'agit pas d'un facteur de risque justifiant d'une prophylaxie.

Si le liquide de conservation est colonisé à levures, initier immédiatement un traitement par échinocandine puis adapter à l'identification de la levure, pour une période **non compressible de 14 jours**.

3.5. Prophylaxie des thromboses

3.5.1. Thromboses veineuses

Du postopératoire immédiat jusqu'à la sortie de l'hôpital : énoxaparine (LOVENOX[®]) 0,4 ml/j (SC) à débiter en postopératoire en l'absence de saignement anormal et à garder jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les chaussettes de contention mises en place au bloc opératoire peuvent être retirées après l'initiation de l'énoxaparine.

En cas de BMI >30, l'énoxaparine est augmentée à la dose de (BMI X 0,01) X 2/jour. Exemple d'un patient de BMI 40 = 0,4 X 2 / j

En cas d'insuffisance rénale, les HBPM sont contre-indiquées au profit de la calciparine.

En cas de troubles profonds de l'hémostase (TP<30%, plaquettes<30000), réévaluer l'indication des HBPM.

3.5.2. Thromboses artérielles

Acide acétylsalicylique 100 mg débuté lorsque les patients sont en état stable en Hépatologie avant leur sortie d'hospitalisation.

Dans certains cas concernant la qualité de l'anastomose artérielle (signalée par le chirurgien), l'aspirine peut être débuté plus précocement en postopératoire - réflexion au cas par cas.

3.5.3. Les indications à une anticoagulation curative

Elles sont limitées aux indications suivantes :

- Les maladies de Budd-Chiari
- Les anastomoses portes non anatomiques : réno-porte ou transposition porte (exceptionnel)
- Thrombose de veine sus-hépatique
- Au cas par cas selon les chirurgiens lors de difficultés sur les anastomoses veineuses

4. PRÉVENTIONS PARTICULIÈRES

4.1. Prévention contre le virus de l'hépatite B

Cette prévention ne concerne que **les seuls RECEVEURS porteurs de l'antigène HBs avant la transplantation ou ayant reçu un greffon Anticorps anti-HBs positif.**

4.1.1. Immunoglobulines spécifiques anti-HBs

10 000 UI IV en peropératoire (anhépathie) puis **10 000 UI IV par jour de J1 à J6.**

La demande d'immunoglobulines anti-HBs doit être adressée à la pharmacie, accompagnée d'une ordonnance de médicaments dérivés du sang.

Dans le cas d'un virus B, après instauration du traitement antiviral, un contrôle par PCR VHB est fait tous les 6 mois.

Par contre, dans le cas d'un virus B delta, ces immunoglobulines anti-HBs sont ensuite prescrites en traitement prophylactique d'entretien par voie sous-cutanée après retour au domicile.

4.1.2. Traitement antiviral

Il est préférable de débiter le traitement antiviral le plus tôt possible avant la fin des immunoglobulines.

Le patient était traité avant sa transplantation : poursuivre le traitement antiviral antérieur.

Le patient n'était pas traité avant sa transplantation : introduire indifféremment l'entécavir (BARACLUDE®) à la posologie de 0,5 mg le matin ou le ténofovir (VIREAD®) à la posologie de 245 mg le matin, à adapter à la fonction rénale du patient.

Si un patient a été traité par lamivudine, il est préférable d'utiliser VIREAD® en raison de la pression de sélection de la lamivudine.

VIREAD® passant difficilement dans la sonde nasogastrique, choisir plutôt BARACLUDE® dans cette situation.

Pour les patients co-infectés par le VIH, privilégier le ténofovir si le traitement de reprise peut inclure le ténofovir. Sinon, privilégier l'entécavir.

4.2. Prévention contre le virus de l'hépatite C

Il n'y a pas d'urgence à un traitement antiviral C et le traitement n'est envisagé que lorsque le patient est sorti de réanimation à Sergent.

- * En cas de patient ayant une virémie positive au moment de la transplantation, le traitement antiviral sera repris à 6 mois de la greffe.
- * En cas d'hépatite cholestatique ou fibrosante, un traitement antiviral peut être débuté plus précocement, à discuter au cas par cas.
- * Si le patient est guéri au moment de la greffe, il n'y a pas d'indication au traitement.

4.3. Prévention contre le VIH (voir 6.10.)

Les patients VIH sont transplantés avec une charge virale nulle. La reprise du traitement antiviral n'est donc pas une urgence et n'est envisagée qu'entre le 15^{ème} jour et le 21^{ème} jour lorsque les patients sont en état stable.

Le traitement entrepris est actualisé avec l'infectiologue avant de débiter. Il est donc nécessaire d'anticiper le traitement de reprise pour gérer au mieux les éventuelles interactions médicamenteuses.

5. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Vérifier tout d'abord que le patient ne présente pas **de risque de surexposition à l'immunosuppression** et évaluer une diminution de la pression immunosuppressive le cas échéant.

5.1. Les complications infectieuses atypiques sont :

1. Infection à CMV
2. Légionellose
3. Pneumocystose
4. Candidose
5. Aspergillose

5.2. Pour en faire le diagnostic :

- 1- Infection à CMV : Pic de fréquence: 21 premiers jours postopératoires.
 - a. PCR CMV Sang
 - b. PCR CMV LBAPrélever des DSA (association fréquente d'un rejet humoral et d'une infection CMV)
- 2- Légionellose : Pic de fréquence J10 à J30
 - a. Antigénurie Légionelle
 - b. PCR sang
 - c. PCR de liquide alvéolaire +++
- 3- Pneumocystose
 - a. Diagnostic direct par coloration Giemsa dans le LBA (expectoration induite si LBA impossible)
 - b. PCR LBA, sérum

4- Candidose : Prélèvements profonds, hémocultures

5- Aspergillose :

- a. Examen direct d'éléments fongiques filamenteux dans prélèvements distaux
- b. Recherche de galactomannane (antigène de paroi d'Aspergillus) dans le LBA ++ ou le sérum
- c. Recherche β -D-glucane dans le sérum (polysaccharide de paroi) si LBA impossible
- d. Scanner : signe du halo

5.3. Le traitement

Il n'y a pas de spécificité liée au transplanté hépatique. Il faut donc se reporter aux traitements proposés par les référentiels en cours, et/ou prendre si besoin l'avis de notre équipe mobile d'infectiologie.

A titre indicatif, sont utilisés en première intention: Maladie CMV : ganciclovir ; Légionellose : lévofloxacine ; Pneumocystose : cotrimoxazole ; Candidose : échinocandine ; Aspergillose : voriconazole.

6. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET IMMUNOSUPPESSEURS

Les principales interactions concernent le **tacrolimus**. Ne sont prises en compte que les interactions pharmacocinétiques susceptibles de modifier de façon significative la pharmacocinétique du tacrolimus.

Les interactions pharmacodynamiques, principalement néphrotoxicité ou neurotoxicité additive ou synergique à celles du tacrolimus, ne sont pas décrites. Elles concernent **tous les médicaments ne faisant pas l'objet d'un suivi thérapeutique** par mesure des concentrations sanguines (ex. amphotéricine B) et non ceux faisant l'objet d'un suivi thérapeutique permettant de maîtriser leur toxicité (aminosides, vancomycine).

L'évaluation du bénéfice-risque est donc un prérequis à l'introduction de tout médicament présentant une interaction pharmacodynamique avec le tacrolimus.

Les interactions pharmacocinétiques peuvent principalement intervenir à trois niveaux :

- l'absorption sous l'influence de la P-glycoprotéine intestinale
- le métabolisme par le cytochrome 3A4, carrefour métabolique de très nombreux médicaments
- l'élimination exclusivement biliaire sur un mode compétitif

Comme il est impossible d'anticiper toutes les interactions médicamenteuses potentielles (connues ou non), il est nécessaire d'être **toujours prudent** avant d'introduire un médicament susceptible d'interférer.

Une règle d'or ! Tout médicament à tropisme hépatobiliaire, c'est-à-dire à métabolisme hépatique et/ou élimination biliaire majoritaire, **est candidat à interagir avec le tacrolimus**.

Un contrôle des concentrations sanguines en tacrolimus est donc indispensable le lendemain matin du jour d'introduction.

Un geste simple ! En cas de doute, ne pas hésiter à contacter la pharmacologie au poste 5450 pour plus de renseignement sur l'interaction potentielle.

Sont décrites à la suite **les principales interactions rencontrées avec les médicaments couramment prescrits** après transplantation hépatique.

6.1. Entre immunosuppresseurs

L'interaction entre tacrolimus et mycophénolate est mal évaluée, probablement par compétition lors de l'élimination biliaire, mais simple à gérer car les deux médicaments font l'objet d'un suivi thérapeutique.

L'interaction corticoïdes – tacrolimus est à connaître : les corticoïdes « induisent » le métabolisme du tacrolimus. Une baisse de la dose journalière en corticoïdes provoque donc une augmentation des concentrations sanguines en tacrolimus.

Attention ! Le maximum de cet effet est attendu **entre 3 et 7 jours** après la baisse des corticoïdes et n'est donc pas immédiat.

6.2. En cas d'infections bactériennes

Ne concerne la prescription que de quelques antibiotiques.

Le tacrolimus étant chimiquement un macrolide, tous les **macrolides** sont à proscrire : érythromycine, spiramycine, josamycine, etc. car engendrant une interaction très puissante. Seule, l'érythromycine à faibles doses de 250mg x 3/j à visée prokinétique peut être utilisée.

Les macrolides apparentés, synergistines (PYOSTACINE®) et lincosamines (DALACINE®), sont de la même manière à éviter tant que peut se faire.

Toutefois, l'utilisation de DALACINE® peut s'avérer une obligation thérapeutique : après le début de traitement, il convient alors de diminuer la dose de tacrolimus de 50% jusqu'au résultat du dosage sanguin du lendemain pour adapter au mieux la posologie.

Concernant les bêtalactamines, pénicillines ou céphalosporines, aucune interaction significative avec le tacrolimus n'est à signaler.

L'interaction avec la **rifampicine** est puissante et nécessite un contact préalable avec la Pharmacologie, particulièrement pour débiter un traitement per os.

6.3. En cas d'infections fongiques

Les dérivés azolés inhibent le métabolisme du tacrolimus avec une puissance différente selon l'antifongique :

- le fluconazole : interaction modérée pouvant devenir importante si IHC ou **surtout si IR**. En pratique, ne pas modifier la dose de tacrolimus et doser le lendemain.
- le voriconazole : interaction plus puissante justifiant de diminuer de moitié la dose de tacrolimus à son introduction et d'adapter à partir du dosage du lendemain. Pour tout traitement d'une durée supérieure à 15 jours, un contrôle de la concentration sanguine en voriconazole est recommandé : prélèvement à effectuer en résiduel après 3 à 5 jours de traitement.
- Amphotéricine B et caspofungine n'interagissent pas avec l'élimination du tacrolimus. Toutefois, l'échinocandine doit être administrée dans les 3h qui suivent la prise orale de PROGRAF pour limiter la compétition avec la forme liée aux protéines du tacrolimus.

6.4. En cas de convulsions – crises comitiales, état de mal et de traitement de fond

Se référer aux référentiels de la SFAR. Faire un EEG et un TDM cérébral.

6.4.1 Traitement de la crise

Le clonazépam RIVOTRIL® n'interfère pas avec le tacrolimus.

En cas d'échec au clonazépam, l'acide valproïque (DEPAKINE®) peut être utilisé en deuxième ligne sans précaution particulière.

6.4.2 Traitement de l'état de mal

En cas d'échec du clonazépam, faire une bithérapie en associant au clonazépam la phénytoïne-PRODILANTIN® (référentiel).

La **phénytoïne** est un inducteur puissant du métabolisme du tacrolimus et représente l'interaction la plus difficile à gérer pour équilibrer les concentrations sanguines tant de l'un que de l'autre.

Gérer l'interaction avec les immunosuppresseurs en prescrivant **des dosages sanguins quotidiens**. En pratique, introduire la phénytoïne en IV – PRODILANTIN®- sans modifier la posologie de tacrolimus et adapter les deux médicaments à partir du dosage du lendemain.

En cas d'échec à cette bithérapie, faire une sédation profonde par propofol ou midazolam.

6.4.3. Traitement de fond

L'acide valproïque (DEPAKINE®) est la molécule de choix pour le traitement de fond.

Aucune précaution particulière avec le traitement immunosuppresseur. Cependant, le suivi par dosage plasmatique 2 à 3 jours après leur introduction s'impose.

L'utilisation du KEPPRA® (lévétiracétam) est possible mais, dans ce contexte clinique, ne doit pas être prescrit en monothérapie. Si le KEPPRA® fait partie du traitement antérieur du patient, il faut le poursuivre en post-TH. Son emploi ne nécessite aucune précaution particulière. Il convient cependant de surveiller les plaquettes et de ne pas le prescrire en cas de thrombopénie sévère (< 30 000).

6.5. En cas de sédation ou de resédation

HYPNOVEL® (midazolam) et DIPRIVAN® (propofol) sont les anesthésiques généraux employés dans ce cadre. Il n'y a pas d'interaction entre le propofol et le tacrolimus. Par contre, le midazolam est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et, à partir de 50 mg par jour, augmente graduellement et fortement les concentrations sanguines en tacrolimus.

Leur emploi à la sortie du bloc opératoire ne pose pas de problème particulier car l'adaptation de tacrolimus est prise en compte dès le premier dosage, y compris à l'arrêt de la sédation, avec la prescription quotidienne de dosage sanguin de tacrolimus.

En cas de reprise imposée de la sédation après arrêt, privilégier en premier le propofol pour une resédation de courte durée. Si la resédation s'inscrit sur une durée plus longue, l'emploi du midazolam s'impose obligeant à la prescription quotidienne de dosage sanguin de tacrolimus sur cette période pour adaptation quotidienne des doses journalières de PROGRAF®.

6.6. En cas d'hypertension artérielle

Privilégier en premier l'amlodipine (AMLOR®) par voie orale.

Si nécessité d'une voie parentérale, utiliser l'urapidil (EUPRESSYL®).

En cas de nécessité à utiliser la nicardipine (LOXEN®) et si la dose prescrite est égale ou supérieure à 50 mg par jour, diminuer la dose du soir de tacrolimus de 25%.

6.7. En cas de troubles du rythme

Il n'y a pas de spécificité liée au patient transplanté hépatique.

L'amiodarone CORDARONE® interfère avec le tacrolimus. Si la dose journalière est supérieure à 200 mg, adapter impérativement la posologie de PROGRAF® par dosage sanguin le lendemain.

6.8. En cas de gastroparésie

Si l'emploi d'un prokinétique gastrique s'avère nécessaire, utiliser l'érythromycine à la posologie de 250 mg x 3 ou 4 par jour. Cette posologie d'érythromycine étant très faible permet de ne montrer en pratique aucune interaction significative avec le tacrolimus.

6.9. En cas de prévention ou traitement des dyslipidémies

Privilégier la rosuvastatine (CRESTOR®) qui n'est pas métabolisée par le cytochrome 3A4 (faiblement par le cytochrome 2C9 concernant très peu de médicaments), et qui est la plus puissante sur le plan pharmacologique des cinq statines : 5 mg par jour puis 10 mg si besoin.

6.10. En cas de traitement contre le VIH

Traitement exceptionnellement initié en réanimation. Discuter au cas par cas avec les infectiologues et la pharmacologie car l'interférence avec tous les inhibiteurs de protéase est très puissante et nécessite des précautions particulières, et quelquefois avec le mycophénolate en cas de compétition avec l'enzyme de conjugaison UGT1A.

Prescrire systématiquement une charge virale VIH la veille de la réintroduction du traitement. Son résultat permettra de conduire plus efficacement la reprise du traitement et les adaptations éventuelles des doses des antirétroviraux.

Les annexes 4 et 5 synthétisent les interactions rencontrées entre le tacrolimus et les principaux médicaments utilisés chez le transplanté hépatique et la conduite à tenir à leur introduction. Elles sont présentées par dénomination commune et par nom de spécialité princeps pour en faciliter la lecture.

7. SUIVI DE LA FONCTION RÉNALE

Contrairement au tacrolimus éliminé exclusivement par voie biliaire, la plupart des médicaments couramment employés chez le transplanté hépatique sont à élimination rénale.

Sur un séjour prolongé en réanimation, la seule valeur de la créatininémie est souvent trompeuse et peut masquer une insuffisance rénale. C'est déjà le cas pour tous les patients dénutris, tout particulièrement les cirrhotiques.

Aussi est-il indispensable de prescrire **au minimum deux fois par semaine une créatinine urinaire** à partir des urines de 24 heures pour la réalisation d'une **clairance à la créatinine**.

En cas de clairance $< 50 \text{ ml.mn}^{-1}$, il convient de procéder à l'**ajustement posologique** de tous les médicaments à élimination rénale, en particulier de ceux cités dans les paragraphes précédents.

8. CALCEMIE ET MAGNESEMIE

Comme tous les patients de réanimation alimentés par voie parentérale, le transplanté bénéficie le cas échéant d'une supplémentation par apport quotidien de vitamines et oligoéléments. Cependant, calcium et magnésium sont deux cations divalents fortement liés au niveau plasmatique à l'albumine et d'autres protéines.

L'interprétation d'un résultat de calcémie ou de magnésémie, particulièrement chez le transplanté, doit donc impérativement tenir compte de la protéinémie ou, mieux, de l'albuminémie plasmatique.

Il est donc nécessaire de calculer 2 à 3 fois par semaine, et en débutant à J_0 , les taux corrigés pour éviter les « surcompensations » :

Pour le calcium, la correction par l'albumine est bien connue. Elle peut être réalisée à partir d'algorithmes proposés maintenant en ligne :

<http://www.sfm.org/calculateurs/CACA.htm>, <http://medicalcul.free.fr/cacorrigee.html>.

En cas de doute sur l'interprétation de la correction, il est toujours possible de mesurer le **calcium ionisé** : sang veineux sur seringue de gaz du sang à adresser en urgence au laboratoire de biochimie. Le prélèvement doit en effet être traité dans les meilleurs délais.

Pour le magnésium, soumis aux mêmes fluctuations que le calcium, il n'existe pas à ce jour d'algorithmes de correction. C'est pourquoi nous avons conduit une étude en 2011 sur le séjour complet du patient transplanté mesurant 3 fois par semaine en réanimation calcium plasmatique versus calcium ionisé, magnésium plasmatique versus magnésium intra-érythrocytaire.

Pour les 53 patients inclus dans l'étude, nous n'avons relevé aucune hypocalcémie ou hypomagnésémie, juste quelques cas isolés d'hypercalcémie.

En conséquence, en cas de doute sur une carence calcique après correction, une complémentation ne doit être entreprise qu'après la mesure du calcium ionisé effectué en Biochimie, seul reflet exact de la calcémie, et un résultat retrouvé en dessous de la normale.

En cas de doute sur une carence magnésémique, vérifier en premier la calcémie. Si celle-ci est normale, vérifier que le ratio calcium plasmatique/magnésium plasmatique soit compris entre 0,30 et 0,45. Ne compléter en magnésium qu'en dehors de cette fourchette. C'est le seul conseil pouvant être fourni sur la base de cette étude à ce jour.

Fin du document

*Pr François DURAND
Hépatologie*

*Dr Claire FRANCOZ
Hépatologie*

*Dr Sylvie JANNY
Anesthésie-Réanimation*

*Pr Catherine PAUGAM
Anesthésie-Réanimation*

*Dr Jeanick STOCCO
Pharmacie-Pharmacologie*

Annexe 1

Transplanté hépatique

Nom / Prénom :

Poids : kg

PROGRAF® Initiation en mg (2 prises/j)			Corticoïdes : SOLUMEDROL® ou CORTANCYL® Doses quotidiennes à prescrire (en mg)							
		Date								
1 ^{ère} prise	2 ^{ème} prise	Poids patient avant TH	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₄	J ₅	J ₆	J ₇
1	1,5	≥ 95 kg	500	500	240	120	100	80	40	20
1	1	75 à 94 kg	450	450	200	100	80	60	40	20
0,5	1	55 à 74 kg	350	350	160	80	60	40	30	20
0,5	0,5	35 à 54 kg	240	240	120	60	40	30	20	20

Posologie journalière d'aciclovir en mg à prescrire
selon le poids du jour du patient et l'état de sa fonction rénale

		Clairance à la créatinine (ml/mn)			
Aciclovir	Poids du patient	> 50	25 à 50	10 à 25	< 10
	Rythme d'administration	Toutes les 8h	Toutes les 12h	Toutes les 24h	Après dialyse
ZOVIRAX® IV 250 500	≥ 115 kg	1000-1250-1000	1250-1000	1250	600
	95 à 114 kg	1000-1000-1000	1000-1000	1000	500
	84 à 94 kg	1000-750-1000	1000-750	1000	500
	71 à 83 kg	750-750-750	750-750	750	400
	61 à 70 kg	750-500-750	750-500	750	400
	54 à 60 kg	500-750-500	750-500	500	300
	46 à 53 kg	500-500-500	500-500	500	250
ZELITREX® 500 CP	Tous poids	2000 × 3	1500 × 3	1500 × 2	1500 × 1

Annexe 2

Transplanté hépatique

Nom / Prénom :

Poids : kg

PROGRAF® Initiation en mg (2 prises/j)			Corticoïdes : SOLUMEDROL® ou CORTANCYL® Doses quotidiennes à prescrire (en mg)							
		Date								
1 ^{ère} prise	2 ^{ème} prise	Poids patient avant TH	J ₀	J ₁	J ₂	J ₃	J ₄	J ₅	J ₆	J ₇
1	1,5	≥ 95 kg	500	500	240	120	100	80	40	20
1	1	75 à 94 kg	450	450	200	100	80	60	40	20
0,5	1	55 à 74 kg	350	350	160	80	60	40	30	20
0,5	0,5	35 à 54 kg	240	240	120	60	40	30	20	20

**Posologie journalière de valganciclovir en mg à prescrire
selon le poids du jour du patient et l'état de sa fonction rénale**

Valganciclovir	Poids du patient	Clairance à la créatinine (ml/mn)			
		>50	25 à 50	10 à 25	< 10
	Rythme d'administration	Toutes les 12h	Toutes les 12h	Toutes les 24h	Après dialyse
ROVALCYTE® Solution buvable	Tous poids	18 ml × 2	9 ml × 2	9 ml × 1	9 ml
ROVALCYTE® 450 CP	Tous poids	2 cprs × 2	1 cpr × 2	1 cpr × 1	1 cpr

Annexe 3

Paramètres majeurs pour fixer la cible sanguine recherchée en tacrolimus

1. L'hématocrite

Hématocrite	Concentration sanguine ($\mu\text{g/L}$)
38 à 44%	9 à 11
30 à 37%	7,5 à 9
25 à 29%	6 à 7,5
20 à 24%	4,5 à 6

2. L'albuminémie

Albumine	Cible en tacrolimus ($\mu\text{g/L}$)
≥ 32 g/L	Inchangée
Entre 22 et 32 g/L	- 1 $\mu\text{g/L}$
≤ 22 g/L	- 2 $\mu\text{g/L}$

3. Le sepsis

Borne basse de la cible systématiquement visée

4. Suspension du traitement par mycophénolate ou corticoïdes

Réévaluation de la cible de 1 à 2 $\mu\text{g/L}$ selon les cas

Annexe 4

MÉDICAMENTS COURANTS PAR DCI et INTERACTION AVEC LE TACROLIMUS		
DCI	INTERACTION	CONDUITE A TENIR
Aciclovir	Aucune	
Acide valproïque	Aucune	
Amiodarone > 200mg	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
Amiodarone ≤ 200mg	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Amlodipine	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Amphotéricine B	Aucune	
Aténolol	Aucune	
Bisoprolol	Aucune	
Caspofungine	Aucune	Si administration dans les 3h qui suivent la prise de PROGRAF
Céphalosporines	Aucune	
Clindamycine	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
Clonazépam	Aucune	
Cotrimoxazole	Faible	Dose unique journalière à prescrire le soir avec une tacrolémie sous 48h.
Entécavir	Aucune	
Erythromycine	Aucune	Uniquement si prokinétique à 250mg x 4
Fluconazole	Forte si IR	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Ganciclovir	Aucune	
Lévétiracétam	Aucune	
Lévofloxacine	Aucune	
Midazolam < 50mg/j	Moyenne	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Midazolam > 50mg/j	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
Nicardipine	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
Pénicillines	Aucune	
Phénobarbital	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Phénytoïne	Forte	Le plus difficile à gérer, uniquement en cas d'obligation thérapeutique. Prescrire une tacrolémie le lendemain.
Pristinamycine	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
Propofol	Aucune	
Rifampicine	Forte	Si per os, décaler de 5h la prise par rapport à PROGRAF et prescrire une tacrolémie le lendemain
Rosuvastatine	Aucune	
Ténofovir	Aucune	
Thiopental	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
Urapidil	Aucune	
Voriconazole	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 50% et prescrire une tacrolémie le lendemain

Annexe 5

MEDICAMENTS COURANTS PAR ND et INTERACTION AVEC LE TACROLIMUS		
SPECIALITE	INTERACTION	CONDUITE A TENIR
AMLOR	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
BACTRIM	Faible	Dose unique journalière à prescrire le soir avec une tacrolémie sous 48h.
BARACLUDE	Aucune	
CANCIDAS	Aucune	Si administration dans les 3h qui suivent la prise de PROGRAF
<i>Céphalosporines</i>	Aucune	
CORDARONE > 200mg	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
CORDARONE ≤ 200mg	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
CRESTOR	Aucune	
CYMEVAN	Aucune	
DALACINE	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
DEPAKINE	Aucune	
DETENSIEL	Aucune	
DIPRIVAN	Aucune	
ERYTHROCINE	Aucune	Uniquement si prokinétique à 250mg x 4
EUPRESSYL	Aucune	
FUNGIZONE	Aucune	
GARDENAL	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
HYPNOVEL < 50mg/j	Moyenne	Prescrire une tacrolémie le lendemain
HYPNOVEL > 50mg/j	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
KEPPRA	Aucune	
LOXEN	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
<i>Pénicillines</i>	Aucune	
PENTOTHAL	Faible	Prescrire une tacrolémie le lendemain
PRODILANTIN - DIHYDAN	Forte	Le plus difficile à gérer, uniquement en cas d'obligation thérapeutique. Prescrire une tacrolémie le lendemain.
PYOSTACINE	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 25% et prescrire une tacrolémie le lendemain
RIFADINE	Forte	Si per os, décaler de 5h la prise par rapport à PROGRAF et prescrire une tacrolémie le lendemain
RIVOTRIL	Aucune	
ROVALCYTE	Aucune	
TAVANIC	Aucune	
TENORMINE	Aucune	
TRIFLUCAN	Forte si IR	Prescrire une tacrolémie le lendemain
VFEND	Forte	Diminuer la dose de PROGRAF de 50% et prescrire une tacrolémie le lendemain
VIREAD	Aucune	
ZELITREX - ZOVIRAX	Aucune	

Annexe 6

Prescription initiale à l'arrivée d'un transplanté hépatique

Cette fiche synthétique permet de résumer les prescriptions à initier à l'arrivée du patient en réanimation et à réaliser dans les jours qui suivent l'intervention chirurgicale : protocole médicamenteux, bilans biologiques et imagerie de suivi.

Isolement	Connaitre le statut BMR du patient.	Si non connu : isolement préventif jusqu'aux résultats.
Perfusion	Ringer lactate 1500ml	Ajout des électrolytes après le premier bilan
Sédation	- Propofol en 1 ^{ère} intention ou Hypnovel pour objectif RASS (voir 6.5. page 16) - Sufentanyl pour objectif BPS à 3	A arrêter le plus vite possible dès que le bilan est rassurant, avec un relais d'analgésie par morphine sous-cutanée. S'adapter aux besoins du patient comme pour n'importe quel patient. Ne pas prescrire de paracétamol.
Hémodynamique	Noradrénaline (1mg/ml) en mg/h en IVSE	Pour objectif PAM
Immuno-suppression	Corticoïdes : Solumédrol 5mg/kg IVL sur 1h à l'admission, puis 5mg/kg à J1	Puis diminuer régulièrement à partir de J2 en suivant les abaques en annexes 1 et 2. A partir de 40 mg/j, si voie orale autorisée, relais par Cortancyl.
	MMF : 1,5g X2/j dans la SNG à l'admission	Puis par voie orale au retrait de la SNG. Si patient en occlusion: 1g X2/j en IV sur 2h.
	Tacrolimus dans la SNG: selon les abaques de poids	Demander une tacrolémie résiduelle tous les jours jusqu'à J5 puis avis pharmaco Si insuffisance rénale, soit retarder la prise de tacrolimus, soit prescrire Simulect
	Basiliximab (Simulect) 20mg X1 en IVL , répété 4 jours après	A J4 si 1 ^{ère} injection à J0, ou J5 si 1 ^{ère} injection à J1. Le tacrolimus est alors introduit à partir de J6 /J8 à 0,05 mg/kg/j
Prophylaxie antivirale	Aciclovir (Zovirax) 10mg/kg X3/j en IVL	Adaptation à la fonction rénale selon annexe 1
	Rovalcyte (valganciclovir) suspension buvable Si patient en occlusion : Cymévan 5 mg/kg X2/j	Uniquement si le donneur est CMV+ et le receveur CMV- (résultat à connaitre dès l'admission post-TH). Adaptation à la fonction rénale selon annexe 2.
Prophylaxie contre le VHB	Viread 245mg ou Baraclude 0,5mg X1/j SNG	En cas de receveur VHB + ou greffon avec anticorps anti-HBs positif
	Immunoglobulines anti-HBS 10000UI X1/j IVL	Immunoglobulines à poursuivre chaque jour jusqu'à J5.
Protection gastrique	IPP 40mg (ou 30mg selon la molécule) X1/j IVL et relais oral dès que possible	A poursuivre sur le séjour en réanimation.
Insuline	Novorapid selon protocole prescrit à chaque patient ± insuline semi-lente si difficulté à réguler la glycémie	Surveillance dextro toute les 4 heures et injection Novorapid sous-cutanée Si dextro > 12 mmol : protocole d'insuline IVSE avec dextro toutes les 2 heures
Thrombo-prophylaxie	Lovenox 0,4 ml sous-cutanée en attente du premier bilan, après H6 postopératoire, si absence saignement	En cas d'insuffisance rénale, suivre les mêmes conseils que pour n'importe quel patient non transplanté.
Autres	Autres médicaments si besoin	Selon le terrain du patient (ex : cardiovasculaire, pulmonaire, endocrinien...)
Alimentation	Dès J1 sauf anastomose bilio-digestive : début à J3	TH intubé : entérale débutant à 500 ml/j. TH extubé : boisson puis BYC puis ED
Biologie	3 bilans/jour les 2 premiers jours, puis diminuer le rythme selon évolution du greffon et complication en gardant 2 bilans/jour jusqu'à J4. En demandant : NFS, iono sang, urée, créatinine, (Ca Ph Mg, BHC : 1 fois par jour), hémostasie complète, lactate, troponine et BNP. Spécifier l'horaire de prélèvement. Bilan du matin : le faire à 6h, prescrire « bilan TH J1 » puis TH J2, TH J3, valable que pour les bilans du matin jusqu'à J3. Demander albuminémie et créatinine urinaire sur diurèse 24h les mardis et vendredis avec préalbunémie les mardis.	
Imagerie	Echographie –doppler hépatique	Tous les jours durant 5 jours. En cas de difficulté connue sur une anastomose vasculaire, la signaler sur la demande pour informer le radiologue.
<i>La SNG doit être retirée en même temps que la sonde d'intubation, sauf en cas d'anastomose bilio-digestive.</i>		

