



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES ENFANTS
ALLOGREFFÉS ET MISE EN PLACE D'ENTRETIENS
PHARMACEUTIQUES DE SUIVI**

Présenté par **Claire WALD**

Soutenu le **13 Septembre 2023** devant le jury constitué de

Mme le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Présidente du jury

Mme le Docteur Anne EL AATMANI,
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Directrice de Thèse

Mme le Docteur Nelly ETIENNE-SELLOUM,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacien, Autre membre du jury

Mme le Docteur Charlotte NAZON,
Chef de Clinique des Universités – Assistante des Hôpitaux, Médecin, Autre membre du jury

M. le Docteur Dominique LEVEQUE,
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR



Doyen :	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant :	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bio galénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Serqio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

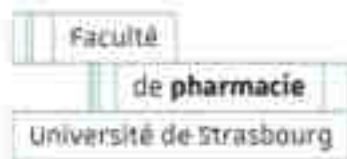
Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir accompagnée pendant mes études de pharmacie puis tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Nelly Etienne-Selloum,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de m'avoir permis de m'améliorer chaque jour cette dernière année en me partageant ta rigueur, ton esprit critique et tes connaissances. Merci pour tes encouragements.

A Madame le Docteur Charlotte Nazon,

Merci pour votre disponibilité, l'intérêt que vous avez porté à la réalisation de ce travail et nos échanges toujours très constructifs.

A Monsieur le Docteur Dominique Leveque,

Merci pour votre disponibilité, votre accompagnement et nos moments de réflexion passionnants sur l'hématologie, les interactions médicamenteuses « qui en valent la peine » et la grande musique.

A Madame le Docteur Anne El Aatmani,

Merci beaucoup d'avoir accepté d'encadrer ce travail et d'avoir été enthousiaste dès nos premiers échanges. Travailler avec vous a été un réel plaisir, tant par votre disponibilité que par votre bienveillance et je me réjouis de poursuivre ce projet en novembre à vos côtés.

J'adresse plus particulièrement mes remerciements au Professeur Catherine Paillard pour m'avoir permis de réaliser l'étude auprès de la population d'enfants allogreffés des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Je remercie également les Docteurs Bénédicte Gourieux et Pierre Coliat pour leur accompagnement tout au long de mon internat, leurs précieux conseils et leur grande disponibilité.

Aux pharmaciens,
Aux internes
Aux équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler

Aux pharmaciens m'ayant accompagnée depuis le début de mon internat,
Merci beaucoup pour la pédagogie et la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

J'adresse des remerciements tout particuliers au Docteur Fanny Reisz pour m'avoir guidée dans mes premiers pas de FFI et fait définitivement aimer l'hôpital.

A Marine, première co-interne devenue assistante, c'est un réel bonheur de te connaître depuis le tout début. Merci pour tout !

A Johanna, merci pour tes nombreux encouragements et tes mots toujours empreints d'une grande justesse.

Merci à mes anciens et actuels co-internes qui continuent de rendre ces années inoubliables.

Merci aux internes qui sont devenus des amis : Elodie, Charlotte, Elisa, Cassandre, Suzie et Romain. Hâte de fêter tout ça avec vous (un brunch peut-être ?) !

J'adresse un remerciement tout particulier aux meilleurs des binômes : Mathilde, Aristide et Camille.

Merci à Émilie et Pierre pour vos travaux préliminaires en onco-hématologie pédiatrique.

—————

Merci aux préparateurs en pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour votre accompagnement depuis mes tout premiers pas à l'hôpital, en particulier les équipes du guichet de rétrocession et des prep du Nouvel Hôpital Civil.

Merci aux préparateurs en pharmacie de l'Institut de cancérologie Strasbourg Europe pour cette belle année passée ensemble.

Merci à Barbara, Myriam et Aurélie pour votre soutien indéfectible tout au long de cette année.

Merci aux soignants du service d'onco-hématologie pédiatrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour leur accueil.

Merci à Madame Gaudillat, Madame Vogler et Docteur Sauvage pour leur disponibilité.

Enfin, je souhaite remercier du fond du cœur la formidable équipe de pharmaciens qui m'encadrent actuellement et qui m'ont tant appris cette année : Delphine, Mathieu, Dan, Malek, Tristan, Edith.

A ma famille

A mes parents,

Premiers exemples de ma vie et soutiens de toujours dans mon accomplissement professionnel et personnel, vous m'avez offert une vie magnifique.

Je mesure chaque jour ma chance d'avoir des parents aussi présents, dévoués et encourageants que vous. Merci pour tout.

A mes frères,

Piliers de ma vie,

Que la vie est belle lorsque l'on a deux frères comme vous !

Merci pour les nuits passées à discuter, votre façon de dédramatiser toutes les situations de stress, nos fous rires et nos confidences qui illustrent notre si belle complicité.

A Mamie Madeleine,

Merci pour cette relation si particulière et émouvante qui nous lie depuis toujours.

A Mamie Eliane,

Éternelle passionnée, je sais que tu aurais posé des tas de questions sur l'allogreffe.

A Papi,

A notre amour partagé des sciences. Merci pour ton accompagnement depuis toujours.

A Nadia, David, Jeanne & Sophie,

Merci du fond du cœur pour votre soutien depuis toutes ces années.

A Christophe, Dana et Gabriel,

Merci du fond du cœur pour vos encouragements et votre soutien.

Au reste de ma famille, merci beaucoup pour vos encouragements de près et de loin durant ces dernières années.

A la famille de Renaud, merci pour vos encouragements et votre soutien dans mes études.

A Camille,

Tu ne t'imaginais tout de même pas figurer sur une autre page que celle-ci !

Chaque année supplémentaire qui passe me fait mesurer ma chance d'avoir une meilleure amie si compréhensive, drôle, encourageante et attentionnée que toi.

Merci de m'avoir offert la plus belle et la plus sincère des amitiés.

A Renaud,

Mon soutien permanent,

Au moment où j'écris ces lignes, je souris en te voyant m'observer du coin de l'œil et tenter de savoir à quoi je pense... (« Enfin, cette thèse est écrite ! »)

Merci pour toute cette force que tu me donnes au quotidien, tu fais ma fierté et mon bonheur.

Je t'aime de tout mon cœur.

A mes amis

A Rémi,

A notre amitié emplie de petits restos, découvertes artistiques, lectures enthousiasmantes et parties d'échecs endiablées.

Merci pour ton soutien depuis presque 10 ans.

A Estelle, MH, Andrée et Marie,

A notre précieuse amitié et à notre réussite.

Ces années à la fac ont été riches en émotions et je ne me voyais pas les passer avec d'autres personnes que vous.

Merci pour tout !

A Lisa,

Première binôme de TP, compagne de choc pour tester de nouveaux restos, formidable amie,

Merci pour ces bons moments passés ensemble.

A Christelle,

A notre belle amitié et à nos soirées à refaire le monde,

Merci pour tes encouragements.

A Eva et Isalyne,

Merci pour tous les beaux souvenirs d'enfance que nous avons partagé.

A Amélie, Mariann et Elise,

A nos belles années de lycée partagées.

A Chloé,

A nos années de galère, à nos soirées strasbourgeoises, merci pour ton soutien !

A Marie,

A tous ces étés fantastiques passés ensemble, à tout ce bonheur d'enfance partagé.

Aux autres amis de plus ou moins longue date,

Merci pour ces belles années et pour l'amitié que vous me témoignez.

A Nastasia, Edouard, Maïwenn et Lina,

Merci pour votre soutien dans la fin de mes études, les soirées de match, les anniversaires, votre amitié et vos encouragements.

A Carla, Mathieu et James,

Merci pour votre gentillesse et votre soutien ces dernières années, je me réjouis de notre nouvelle proximité géographique !

TABLE DES MATIERES

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR	2
SERMENT DE GALIEN	3
REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
Partie A : Allogreffe en pédiatrie, missions du pharmacien et parcours de soins	16
I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	17
1. Généralités	17
1.1. Définition	17
1.2. Sources des CSH	19
1.2.1. Prélèvement	19
1.2.1.1. Cellules de moelle osseuse (MO)	19
1.2.1.2. Cellules souches périphériques	20
1.2.1.3. Sang de cordon ou unité de sang placentaire	20
1.2.2. Transport, préparation et réinjection du greffon	20
1.2.2.1. Transport et préparation du greffon	20
1.2.2.2. Prémédication avant injection	21
1.2.2.3. Voies d'abord et réinjection	21
1.3. Système Human Leukocyte Antigen (HLA)	22
1.3.1. Principe	22
1.3.2. Nomenclature	23
1.3.3. Usage dans la greffe et choix du donneur	23
2. Historique de la greffe de CSH	25
3. Indications de la greffe	26
3.1. Hémopathies malignes	27
3.2. Pathologies non malignes	27
4. Épidémiologie	27
4.1. La base de données internationale ProMISE	27
4.2. Statistiques d'allogreffe pédiatrique française	28
5. Actualité politique et sociale en France	29
5.1. Le registre France Greffe de Moelle	29
5.2. Plan ministériel 2022-2026 pour le prélèvement et la greffe de CSH	30
5.3. Réseau interrégional Grand Est Hémato-Oncologie Pédiatrique	30
5.4. Réseau régional « HOP LAM », pour tisser du lien entre l'Alsace et la Moselle	30
5.5. Réseau Adolescents et Jeunes Adultes (AJA) à Strasbourg	31
II. Missions du pharmacien et spécificités pédiatriques	31
1. Encadrement juridique	31
2. Bilan de médication	33
2.1. Conciliation des traitements médicamenteux	34
2.2. Expertise pharmaceutique clinique	35
3. Plan pharmaceutique personnalisé	35
4. Entretiens pharmaceutiques et autres actions éducatives	35
4.1. Entretiens pharmaceutiques	36
4.1.1. Définition et application juridique	36
4.1.2. Modalités de financement	36
4.1.2.1. Financement à l'officine	36
4.1.2.2. Financement à l'hôpital	37
4.1.3. Objectifs et finalités	38
4.1.4. Mise en œuvre et structuration	38
4.2. Éducation thérapeutique du patient	40
4.2.1. Définition et application juridique	40

4.2.2.	Modalités de financement	40
4.2.2.1.	Financement public	40
4.2.2.2.	Financement privé	41
4.2.3.	Objectifs et finalités	42
4.2.4.	Mise en œuvre et structuration	43
4.2.4.1.	Cibles et coordination des acteurs	43
4.2.4.2.	Confidentialité	43
4.2.4.3.	Coordonnateur d'ETP	43
4.2.4.4.	Déroulement de la démarche éducative	44
4.3.	Expérimentations innovantes	45
5.	Pertinence et efficacité des prescriptions	45
6.	Outils mis à la disposition du pharmacien et du patient	46
6.1.	Carnet national de suivi post-greffe de la SFGM-TC	46
6.2.	Jeu éducatif JEPETO® - prévention des effets indésirables	46
6.3.	Outils à créer, outils personnalisables	47
6.4.	Fiches techniques à destination des professionnels de santé	48
7.	Spécificités médicamenteuses en pédiatrie	49
7.1.	La population cible	49
7.1.1.	Nouveau-nés, nourrissons et enfants en bas âge	50
7.1.2.	Enfants	50
7.1.3.	Adolescents et Jeunes Adultes	50
7.1.4.	Parents	51
7.1.5.	Difficultés rencontrées	51
7.2.	Encadrement juridique des prescriptions pédiatriques	51
7.2.1.	Prescription « offlabel » ou <i>en dehors du cadre de l'AMM</i>	52
7.2.2.	Prescription « unlicenced » ou <i>sans AMM</i>	53
7.2.2.1.	Préparations magistrales et hospitalières	53
7.2.2.2.	Médicaments importés	54
7.2.2.3.	Autorisations d'accès précoce (AAP) et compassionnel (AAC)	54
7.3.	Pharmacocinétique du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent	56
7.3.1.	Absorption	56
7.3.1.1.	Per os	56
7.3.1.2.	Voie cutanée	56
7.3.1.3.	Voie rectale	57
7.3.1.4.	Voie intramusculaire	57
7.3.1.5.	Voie intraveineuse	57
7.3.2.	Distribution	57
7.3.2.1.	Compartiments hydriques et adipeux	57
7.3.2.2.	Liaison aux protéines plasmatiques et volume de distribution	58
7.3.2.3.	Perméabilité membranaire	58
7.3.3.	Métabolisme hépatique	58
7.3.3.1.	Les enzymes d'oxydation	59
7.3.3.2.	Les enzymes de conjugaison	59
7.3.4.	Élimination	60
7.4.	Risques médicamenteux et analyse pharmaceutique en pédiatrie	60
7.4.1.	Analyse réglementaire	61
7.4.2.	Analyse pharmacologique	62
7.4.2.1.	Formes galéniques utilisées en pédiatrie	62
7.4.2.2.	Toxicité des excipients, colorants, conservateurs et arômes	64
7.4.2.3.	Erreur de dose et adaptation de dose	65
7.4.2.4.	Insuffisance rénale et insuffisance hépatique	66
7.5.	Observance et adhésion thérapeutique en pédiatrie	67
III.	Parcours de soins du patient allogreffé	69
1.	Dispositif d'annonce	69
2.	Bilan pré-greffe	70
3.	Conditionnement	72
3.1.	Myéloablatif ou standard	72
3.2.	Intensité réduite	72
3.3.	Non myéloablatif	73
4.	Prélèvement chez le donneur et administration au receveur	74

5.	Prise de greffe et période d'aplasie	75
5.1.	Reconstitution hématopoïétique	76
5.2.	Reconstitution lymphocytaire	77
5.3.	Précautions particulières chez le patient en aplasie	78
6.	Réactivité allogénique, réactions immunologiques post-greffe et complications	79
6.1.	Effet antileucémique du greffon (Graft-versus-leukemia, GVL)	79
6.2.	Maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease, GVH)	79
6.2.1.	Définition et classification	79
6.2.2.	Physiopathologie	80
6.2.3.	Symptomatologie	81
6.2.4.	Facteurs de risque et traitement	82
6.3.	Maladie veino-occlusive (MVO)	83
6.3.1.	Définition	83
6.3.2.	Symptomatologie	83
6.3.3.	Traitement	84
6.4.	Cystite hémorragique (CH)	84
6.4.1.	Définition	84
6.4.2.	Traitement	85
6.5.	Syndrome de fuite capillaire et microangiopathie thrombotique	85
6.5.1.	Définition	85
6.5.2.	Symptomatologie	86
6.5.3.	Facteurs de risque et traitement	86
6.6.	Leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES)	87
6.6.1.	Définition	87
6.6.2.	Symptomatologie	87
6.6.3.	Traitement	87
7.	Prescriptions associées à l'allogreffe de CSH	88
7.1.	Conditionnement de greffe	88
7.2.	Prophylaxie anti-infectieuse du patient allogreffé	88
7.2.1.	Prophylaxie antibiotique	88
7.2.2.	Prophylaxie antiparasitaire	89
7.2.3.	Prophylaxie antifongique	89
7.2.4.	Prophylaxie antivirale	90
7.2.5.	Vaccination	91
7.3.	Prévention de la GVH	92
7.4.	Protecteurs hépatiques	93
7.5.	Injections de lymphocytes du donneur (DLI)	93
7.6.	Médicaments divers	93
8.	Soins de support	93
8.1.	Gestion de la douleur et de la fatigue	94
8.1.1.	Douleur par excès de nociception et douleur neuropathique	94
8.1.2.	Fatigue	95
8.2.	Aspect diététique	95
8.3.	Aspect psychologique	96
8.4.	Environnement social, familial, professionnel	96

Partie B : Retour d'expérience à un an de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans une unité de greffe **97**

I.	Contexte et justification de l'étude	98
II.	Objectifs et critère de jugement de l'étude	99
III.	Matériel et méthode	100
1.	Type d'étude	100
2.	Organisation de l'étude	100
3.	Schéma général de l'étude du point de vue du pharmacien	100
4.	Critères d'inclusion et de non-inclusion	102
5.	Analyse des impacts organisationnels et économiques	103
IV.	Résultats	103
1.	Aspect clinique	103
1.1.	Caractéristiques des patients	103

1.2.	Caractéristiques relatives à l'allogreffe de la cohorte B	105
1.2.1.	Procédure de greffe	106
1.2.2.	Complications post-greffe	107
1.3.	Réalisation de l'analyse pharmaceutique (AP)	107
1.3.1.	Outils d'analyse	107
1.3.2.	Caractéristiques des prescriptions de sortie d'hospitalisation	109
1.3.3.	Réalisation d'interventions pharmaceutiques (IP)	110
1.3.4.	Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM)	112
1.3.5.	Détection d'interactions médicamenteuses	112
1.4.	Supports d'information à destination du patient	113
1.4.1.	Plan de prise personnalisable (Annexe 1)	113
1.4.2.	Fiche mémo « Bonnes pratiques relatives à l'utilisation des médicaments » (Annexe 2)	114
1.4.3.	Grille de recueil et d'aide à l'EP (Annexe 3)	114
1.4.4.	Questionnaire de satisfaction (Annexe 4)	115
2.	Aspect organisationnel	117
2.1.	Programmation des entretiens	117
2.2.	Préparation et déroulement des entretiens	117
2.3.	Lien avec l'équipe médicale et traçabilité	119
2.3.1.	Validation médicale	119
2.3.2.	Traçabilité	119
2.3.2.1.	Équipe hospitalière	120
2.3.2.2.	Professionnels de santé de proximité	120
2.4.	Estimation du temps de travail dédié à l'activité	120
3.	Aspect économique	122
V.	Discussion	124
1.	Aspect clinique	124
2.	Aspect organisationnel	125
3.	Aspect économique	126
VI.	Conclusion	126
ANNEXES		128
BIBLIOGRAPHIE		132
FICHE SIGNALÉTIQUE		143

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAC/AAP : Autorisation d'Accès Compassionnel/Précoce

AJA : Adolescents et Jeunes Adultes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

BHE : Barrière Hémato-encéphalique

CH : Cystite Hémorragique

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CNT : Cellules Nucléées Totales

CPAg : Cellules présentatrices d'antigènes

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules Souches Périphériques

DLI : Injection des Lymphocytes du Donneur

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

EI : Effet Indésirable

EMA : European Medicines Agency

EP : Entretien Pharmaceutique

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GVL : Effet « Graft versus Leukemia » ou effet du greffon contre la leucémie

GVH : Graft-versus-Host disease, ou Réaction du greffon contre l'hôte

GVHa : GVH aiguë

GVHc : GVH chronique

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

HDJ : Hôpital De Jour

HLA : Human Leucocyte Antigen

ICT : Irradiation Corporelle Totale

IDE : Infirmier/ère Diplômé(e) d'État

IFI : Infection Fongique Invasive

IP : Intervention Pharmaceutique

MAT : Microangiopathie Thrombotique

MA : Myéloablatif

MO : Moelle osseuse

MT : Médecin Traitant

MVO : Maladie Veino-Occlusive

NIH : Institut National de la Santé (National Institute of Health)

NMA : Non Myéloablatif

NN : Nouveau-né

PH : Pharmacien Hospitalier

PPP : Plan Pharmaceutique Personnalisé

PRES : Leucoencéphalopathie postérieure réversible

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT-RD : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données

RIC : Conditionnement à Intensité Réduite

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCPt : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire

SC : Sang de Cordon

SFC : Syndrome de Fuite Capillaire

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Liste des figures

Figure 1 : Régulation et mouvement des CSH dans les niches vasculaires et osseuses (2)	17
Figure 2 : Coopération entre les niches endostéales, vasculaires et mésenchymateuses (3)	18
Figure 3 : Évolution des sources de CSH dans l'allogreffe entre 1990 et 2019 en Europe (5)	19
Figure 4 : Nomenclature du système HLA en vigueur (8)	23
Figure 5 : Algorithme de choix du donneur	24
Figure 6 : Distribution du type de donneur dans l'allogreffe en Europe entre 1990 et 2019 (5)	24
Figure 7 : Les processus de pharmacie clinique, d'après le modèle intégratif de la SFPC (29)	33
Figure 8 : Plan de prise utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en pédiatrie	47
Figure 9 : Conditionnement de greffe, pancycopénie et support de greffe (90)	73
Figure 10 : Schémas de conditionnement, intensité et toxicité (89)	74
Figure 11 : Facteurs associés à la non-prise de greffe (93)	75
Figure 12 : Reconstitution des différentes populations immunitaires après allogreffe de CSH (100)	78
Figure 13 : Physiopathologie de la GVH (106)	81
Figure 14 : Modalités de mise en œuvre de la vaccination chez le patient allogreffé de CSH (133)	92
Figure 15 : Schéma général de l'étude	101

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évolution de l'activité d'allogreffe pédiatrique en France entre 2018 et 2021 (19)	28
Tableau 2 : Distribution de l'âge chez les patients allogreffés de CSH en 2021 (19)	29
Tableau 3 : Distribution des sources de CSH chez les patients allogreffés en 2021 (19)	29
Tableau 4 : Critères de priorisation généraux pour la conciliation médicamenteuse	34
Tableau 5 : Standardisation des classes d'âge par l'EMA (53)	49
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des formes galéniques orales adaptées à la pédiatrie (75)	63
Tableau 7 : Bilans réalisés en pré-greffe	71
Tableau 8 : Caractéristiques générales de la population étudiée	104
Tableau 9 : Caractéristiques relatives à l'allogreffe de la cohorte B	105
Tableau 10 : Outils d'aide à l'AP utilisés dans l'étude	108
Tableau 11 : Caractéristiques relatives aux prescriptions de sortie de la cohorte B	110
Tableau 12 : Caractéristiques relatives à l'analyse pharmaceutique de la cohorte B	110
Tableau 13 : Résultats du questionnaire de satisfaction	115
Tableau 14 : Caractéristiques relatives aux EP et au suivi pharmaceutique des patients	119
Tableau 15 : Estimation du temps de travail dédié à l'activité d'EP sur une année	120
Tableau 16 : Codes de suivi diagnostique et libellé CIM	123

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou greffe allogénique est un traitement reconnu de certaines hémopathies malignes et pathologies non malignes en pédiatrie.

Composée de plusieurs étapes, l'allogreffe nécessite l'hospitalisation du patient pendant plusieurs semaines puis un suivi pendant plusieurs mois, avec une prise quotidienne de médicaments : immunosuppresseurs, prophylaxies anti-infectieuses, antalgiques, antihypertenseurs, protecteurs hépatiques, etc. Le pronostic de la greffe et de la pathologie et l'adhésion au traitement médicamenteux sont étroitement liés. La place de l'aidant, très souvent représentée par le parent, est centrale dans le parcours thérapeutique du patient pédiatrique.

Le pharmacien hospitalier joue un rôle fondamental dans l'accompagnement du patient allogreffé et de sa famille. Expert du médicament, il en connaît les spécificités et peut apporter des conseils au patient sur leur utilisation, favorisant ainsi son adhésion thérapeutique.

L'Article R. 5126-10 du Code de la Santé Publique décrit les missions pouvant être assurées par le pharmacien exerçant en pharmacie à usage intérieur. La réalisation de bilans de médication, l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés et la mise en place d'entretiens pharmaceutiques (EP) et autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients en font partie. Un ou plusieurs de ces leviers peuvent être utilisés pour accompagner ces patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur prise en charge.

En 2021, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a réalisé une étude sur les activités de pharmacie clinique les plus pertinentes à mettre en place dans les unités de greffe de moelle osseuse, et notamment l'instauration d'EP, définis par la Société française de pharmacie clinique (SFPC) comme « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation ».

Le travail réalisé a consisté en la mise en place d'EP auprès des enfants allogreffés du service d'onco-hématologie pédiatrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et de leurs aidants, à deux moments clés de la prise en charge thérapeutique : en sortie d'hospitalisation puis lors de la phase de suivi.

Le premier entretien, positionné au plus près de la sortie d'hospitalisation, a permis de réaliser un bilan de médication et de fournir différents supports d'information dont un plan de prise personnalisable.

Le deuxième entretien, réalisé rapidement après le premier, a eu pour but de repérer précocement des difficultés liées à l'exécution de la prescription. D'éventuels facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse ont pu être soulevés à cette occasion.

Enfin, si le patient, ses aidants ou l'équipe médicale en formulaient le besoin, d'autres EP ont pu être proposés et entièrement personnalisés selon les besoins du patient.

Ce travail a également eu pour objectif de quantifier le temps dédié à cette activité sur une période d'un an et de mettre en lumière les modifications organisationnelles et économiques engendrées.

Partie A :

Allogreffe en pédiatrie, missions du
pharmacien et parcours de soins

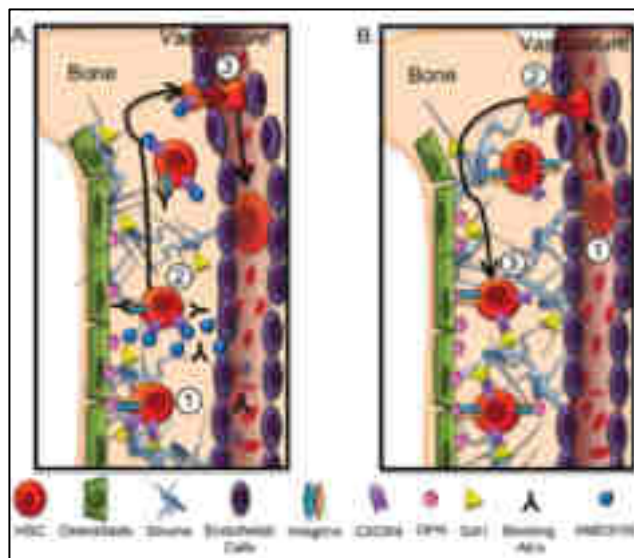
I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Généralités

1.1. Définition

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques ou allogreffe de CSH est une technique permettant de remplacer un tissu hématopoïétique déficient ou envahi de cellules malignes par des cellules hématopoïétiques « normales » ou « saines » qui vont s'implanter d'elles-mêmes dans la moelle osseuse (MO) (1).

On parle du phénomène de homing qui correspond à la mobilisation des CSH de la niche vasculaire vers la niche osseuse (figure 1) (2).



A. Mobilisation des CSH à partir de la niche osseuse

(1) Les CSH interagissent avec les ostéoblastes de la niche osseuse. (2,3). Les CSH sont libérées vers la niche vasculaire puis vers le sang circulant (support possible : antagoniste du récepteur de chimiokine CXCR4)

B. Phénomène de homing

(1) Les CSH se déplacent dans la circulation sanguine (2). Les CSH présentes dans la niche vasculaire pénètrent dans la niche osseuse (3). Les CSH se placent dans les niches osseuses en interagissant avec les composants de la MO.

Figure 1 : Régulation et mouvement des CSH dans les niches vasculaires et osseuses (2)

La niche osseuse, aussi appelée niche endostéale, est située à proximité de l'os et est constituée d'ostéoblastes et d'ostéoclastes. Elle participe au maintien et à la régulation des fonctionnalités des cellules souches. La niche vasculaire consiste en un réseau de vaisseaux fenêtrés formés par des cellules endothéliales. Elle participe à la migration transendothéliale des CSH (lors de la mobilisation ou de la remédullarisation) et favorise leur prolifération et leur différenciation (3). La notion de niche mésenchymateuse, plus récente, est attribuée à la découverte d'une population spécifique de cellules stromales mésenchymateuses impliquées dans la régulation des CSH et localisées en zone périvasculaire centro-médullaire (figure 2).

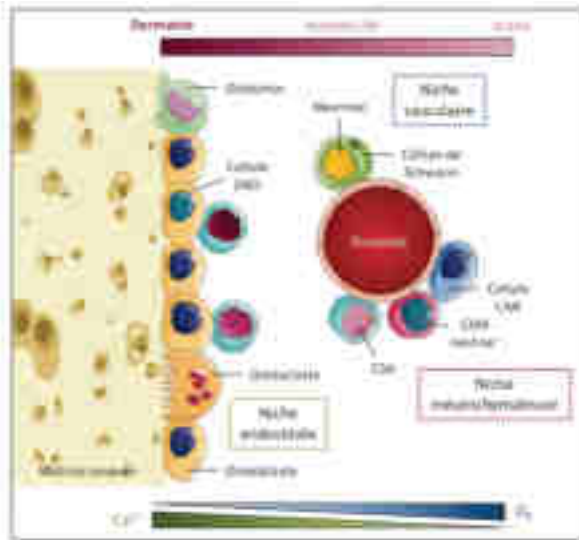


Figure 2 : Coopération entre les niches endostéales, vasculaires et mésenchymateuses (3)

La plupart des CSH résident dans la MO qui peut être subdivisée en niche vasculaire, niche mésenchymateuse et niche endostéale.

Les cellules dormantes ou quiescentes sont situées au plus proche de la niche endostéale tandis que les cellules actives sont plutôt retrouvées près des niches vasculaires et mésenchymateuses.

Les CSH représentent une population cellulaire responsable de la formation et de la reconstitution de toutes les lignées sanguines et du maintien de leur homéostasie au cours de la vie d'un individu, grâce à deux propriétés : l'auto-renouvellement et la multipotence. Elles ne sont pas reconnaissables morphologiquement, présentent une identité phénotypique et fonctionnelle et leur finalité est la formation de cellules terminalement différenciées (2).

La greffe de CSH est une option de choix pour le traitement de certaines hémopathies malignes et pathologies non malignes. Elle est utilisée dans deux circonstances principales :

- dans les pathologies non malignes afin de remplacer un tissu hématopoïétique déficient. C'est le cas des insuffisances médullaires sévères, de certaines formes d'hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose), de déficits immunitaires congénitaux et de maladies métaboliques.
- dans les hémopathies malignes après un traitement visant à éradiquer un clone malin mais dont la toxicité hématologique est létale sans le support de greffe. C'est le cas des leucémies, des lymphomes et des syndromes myélodysplasiques. Le support de greffe est nécessaire pour assurer la reconstitution du tissu hématopoïétique.

Dans l'allogreffe, le donneur est sain et est une personne différente du receveur, se distinguant de l'autogreffe de CSH où les cellules du patient lui sont prélevées et réinjectées après une chimiothérapie à forte intensité.

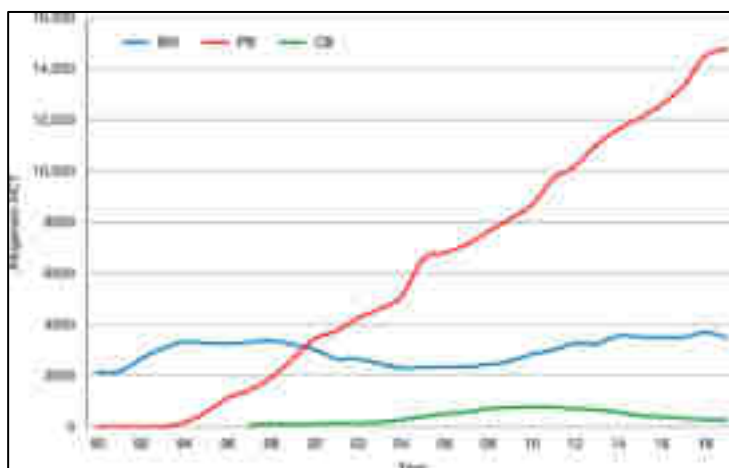
On parle de greffe apparentée, géno-identique ou haplo-identique quand le donneur est familial, voire syngénique en cas de gémellité. Pour un donneur de fichier, on emploie les

termes de greffe non apparentée ou phéno-identique. Le greffon peut également être une unité de sang placentaire prélevée au niveau du cordon ombilical. L'amélioration des techniques de typage HLA, l'utilisation de nouvelles sources de CSH et le développement d'autres types de conditionnements (non myéloablatif, d'intensité ou de toxicité réduite) ont permis d'améliorer la survie des patients et d'intégrer de nouvelles indications de greffe aux protocoles.

1.2. Sources des CSH

En France, trois sources différentes de CSH peuvent être utilisées dans le cadre de la greffe allogénique, avec une procédure de collecte qui leur est propre. Elles sont prélevées chez le donneur sain à partir de la MO, du sang périphérique ou du sang du cordon ombilical/unité de sang placentaire (4). La figure 3 représente l'évolution de l'utilisation de ces différentes sources entre 1990 et 2019 : si l'usage de MO reste relativement stable dans le temps, l'utilisation de cellules provenant du sang périphérique a augmenté de façon exponentielle depuis 1994 (5). Le recours aux greffons de sang de cordon est plus anecdotique et limité aux enfants.

Les registres internationaux de donneurs de CSH et les banques de sang placentaire offrent la possibilité d'une greffe à un nombre important de patients pour lesquels un donneur familial compatible n'a pas été trouvé (6).



BM : Bone marrow, Moelle osseuse
PB : Peripheral blood, Sang périphérique,
CB : Cord blood, Sang de cordon ombilical

Figure 3 : Évolution des sources de CSH dans l'allogreffe entre 1990 et 2019 en Europe (5)

1.2.1. Prélèvement

1.2.1.1. Cellules de moelle osseuse (MO)

L'aspiration des cellules souches provenant de la MO est réalisée sous anesthésie locale ou générale au bloc opératoire ; selon la masse corporelle du donneur, 600 à 900 mL de moelle sont aspirées au niveau des crêtes iliaques postérieures ou du sternum (6).

1.2.1.2. Cellules souches périphériques

Pour effectuer un recueil de cellules souches périphériques (CSP), le donneur est au préalable traité par des facteurs de croissance granulocytaires (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) qui stimulent la prolifération et la mobilisation des CSH. En cas de mobilisation insuffisante, un antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4, le plérixafor (MOZOBIL®), peut être administré. Par blocage de la liaison de son ligand analogue, CXCL12, il intervient dans l'ancrage des cellules souches à l'intérieur de la MO et augmente leur libération dans la circulation sanguine. La cytophérèse a généralement lieu quatre à six jours après la stimulation et la qualité du prélèvement est évaluée par le nombre de cellules CD34+ circulantes (6).

1.2.1.3. Sang de cordon ou unité de sang placentaire

Le prélèvement de sang de cordon (SC) est réalisé immédiatement après l'accouchement sur cordon ombilical clampé. Du fait du prélèvement d'un plus faible volume qu'avec les autres procédures (60 à 100 mL), le nombre de cellules souches obtenu est plus faible. Le prélèvement n'a pas lieu si d'autres gestes sont prioritaires pour la santé de l'enfant ou de la mère. L'utilisation de ce type de greffon est aujourd'hui limité aux enfants (6).

1.2.2. Transport, préparation et réinjection du greffon

1.2.2.1. Transport et préparation du greffon

Les greffons sont transportés frais ou congelés sous température dirigée. Les greffons frais sont conservés à une température inférieure à 24°C et réceptionnés directement dans l'unité de greffe. Les greffons congelés sont livrés dans un transporteur à sec (« dry-shipper ») au laboratoire de thérapie cellulaire pour y être décongelés et lavés, afin d'éliminer l'agent cryoprotecteur (7). Le diméthylsulfoxyde (DMSO), agent le plus souvent utilisé dans la

cryopréservation des greffons devient toxique pour les CSH à température ambiante. Pour en limiter l'exposition, le greffon est administré le plus rapidement possible au patient. Le volume maximal de DMSO présent dans le greffon ne doit pas dépasser 10 mL/kg/jour ou 4 mL/kg/jour pour les enfants de moins de 10 kgs. Si la décongélation s'effectue directement en unité de greffe, les greffons ne subissent pas l'étape de lavage. La présence de DMSO risque alors d'entraîner des effets indésirables : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales), céphalées, troubles cardiovasculaires (hypotension artérielle, tachycardie, essoufflement), fièvre et plus rarement des complications neurologiques.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis des recommandations concernant les intervalles de température autorisés en fonction de la durée de conservation du greffon. La température de consigne dépend principalement de la durée totale de conservation du greffon qui précède la procédure de greffe.

1.2.2.2. Prémédication avant injection

La prescription d'une prémédication systématique avant réinjection du greffon ne fait pas consensus mais reste utilisée par certaines équipes, quel que soit le type de greffon. Le plus souvent, un antihistaminique et un corticoïde sont administrés au patient une demi-heure avant la greffe.

1.2.2.3. Voies d'abord et réinjection

La voie veineuse centrale est la voie d'abord de référence pour l'injection du greffon, beaucoup de patients étant porteurs de cathéter centraux à insertion périphérique (PICC-line). L'utilisation des chambres implantables est plus anecdotique mais encore utilisée dans les allogreffes pédiatriques en l'absence d'autre voie accessible. Par ordre de préférence, les cathéters veineux centraux sont utilisés en priorité, puis les voies d'abord périphériques, puis les chambres implantables (6).

Le débit d'administration doit être adapté au type de greffon, à ses modalités de conservation (présence de DMSO ou non), à la compatibilité ABO, à l'âge du patient et à sa tolérance. Pour les patients pédiatriques, la Société Francophone de Greffe de Moelle et de

Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a émis des recommandations concernant les débits d'injection du greffon : entre 25 et 75 mL/heure chez le nourrisson, 100 à 150 mL/heure jusqu'à l'âge de 10 ans, 200 mL/heure chez l'enfant de plus de 10 ans et 250 mL/heure chez l'adolescent.

1.3. *Système Human Leukocyte Antigen (HLA)*

1.3.1. Principe

L'acceptation d'un greffon dépend des différences de compatibilité entre le donneur et le receveur et donc des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimés par les cellules de ces derniers. Toutes les cellules de l'organisme expriment à leur surface un ensemble de gènes appelés CMH ou système « Human Leukocyte antigen » (HLA) chez l'être humain et codant pour des glycoprotéines transmembranaires de classe I et II. Les molécules HLA présentent des peptides aux récepteurs des lymphocytes T et permettent au système immunitaire de reconnaître et différencier le « soi » du « non soi ». Occupant une région de 4 à 5 mégabases sur le bras court du chromosome 6, le système HLA code pour les molécules de surface cellulaire spécialisées dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T CD8+ et CD4+ (8).

Les principaux produits codés dans le CMH sont les antigènes majeurs d'histocompatibilité. On distingue 4 propriétés génétiques fondamentales du CMH :

- Polygénisme : plusieurs gènes codent pour les molécules de classe I et II ;
- Transmission en haplotype ;
- Polymorphisme : existence de plusieurs allèles de chaque gène pour chaque locus au sein de la population ;
- Codominance : expression dans la même cellule pour chaque locus du gène d'origine paternelle et du gène d'origine maternelle.

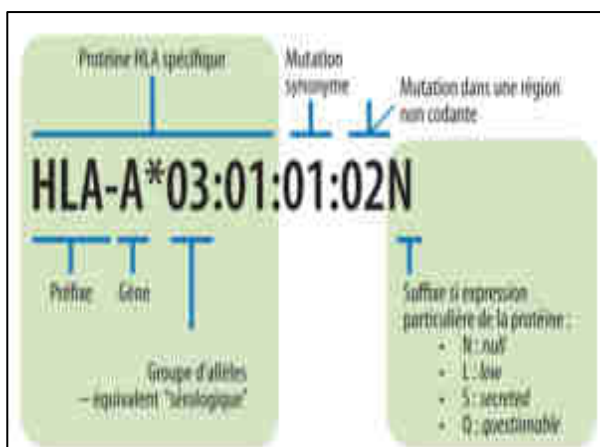
Le CMH comprend trois classes qui se distinguent par la fonction et l'expression de leurs produits. Les molécules du CMH I sont présentes sur toutes les cellules nucléées et les thrombocytes, les molécules du CMH II sont présentes sur certaines cellules du système immunitaire (macrophages, monocytes, lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigènes) et les molécules du CMH III sont des molécules variées dont certaines font partie du complément

ou des cytokines. Elles sont toutes codées par des gènes du locus HLA, au nombre de six : HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.

Ces caractères sont à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle et font du système HLA le déterminant principal du résultat de greffe. L'indication principale du typage HLA de classe I et de classe II est la recherche de compatibilité entre le donneur et le receveur dans le cadre de la transplantation d'organes ou de l'allogreffe de CSH. Plus de 10 000 molécules HLA sont décrites chez l'humain, ce qui en fait le système le plus polymorphe à l'heure actuelle (9).

1.3.2. Nomenclature

Il existe de nombreuses variations possibles dans les séquences d'acides aminés des molécules HLA, rendant la nomenclature complexe. Les allèles HLA sont nommés en utilisant un système alphanumérique basé sur la famille de gènes HLA et la variation de séquence spécifique (figure 4) (8).



L'allèle est défini par 4 champs de 2 chiffres (« 2 digits »). Le premier champ de 2 chiffres définit une série allélique codant pour des molécules HLA à la conformation similaire et généralement reconnues par un même anticorps. Le premier champ associé au deuxième champ de 2 chiffres forme le typage générique basse résolution, niveau correspondant à la définition exigée pour un typage allélique de greffe de CSH. Les 2 séries suivantes définissent les polymorphismes exoniques et introniques. En ayant les 4 champs, la résolution permet d'identifier de façon certaine un allèle.

Figure 4 : Nomenclature du système HLA en vigueur (8)

1.3.3. Usage dans la greffe et choix du donneur

La compatibilité entre donneur et receveur est cruciale au succès de la greffe allogénique et étroitement liée à l'identité HLA ; les molécules du CMH de classe I et II sont les molécules les plus immunogènes pouvant être reconnues. Les 3 loci HLA-DR, HLA-B et HLA-A sont les plus importants pour établir une correspondance entre donneur et receveur.

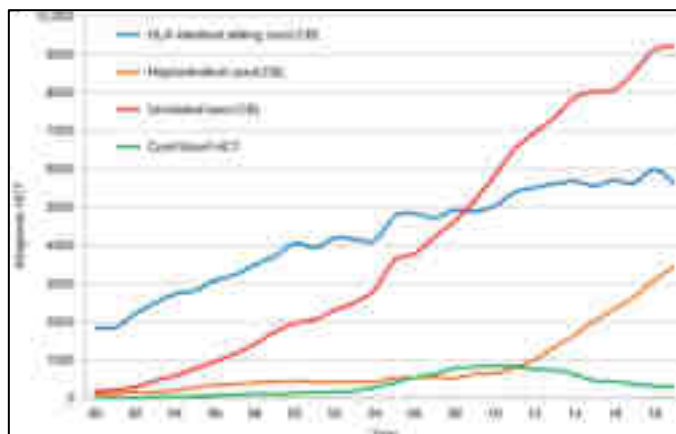
Si deux individus sont HLA-identiques, leurs molécules HLA présentent les mêmes peptides et leurs lymphocytes T sont tolérants aux mêmes répertoires peptidiques : en cas de greffe il n'est pas observé de réponse allogénique. En revanche, si deux individus ont des molécules HLA différentes, leurs lymphocytes T vont être tolérants à différents répertoires peptidiques et une réponse allogénique se produira en cas de greffe (10). Le donneur doit donc posséder un typage HLA aussi proche que possible de celui du receveur pour limiter le risque de rejet et permettre une bonne prise de greffe.

Le choix de donneur est codifié (figure 5). Un donneur apparenté compatible doit être choisi en priorité. En cas d'impossibilité d'y avoir recours, il faut opter pour un donneur non apparenté compatible (phéno-identique). En l'absence de donneur non apparenté compatible, le choix se portera sur un donneur alternatif : greffe d'une unité de sang placentaire, greffe haplo-identique ou donneur partiellement compatible.



Figure 5 : Algorithme de choix du donneur

Une compatibilité « HLA-optimale » étant recherchée, les donneurs HLA-identiques intrafamiliaux (donneurs géno-identiques) sont privilégiés. Le système HLA étant exprimé de façon codominante et transmis par haplotype complet, la probabilité pour un patient d'avoir un donneur HLA-identique est de 25% pour chaque membre de sa fratrie. Au total, 30% des patients seulement ont un donneur HLA-identique apparenté disponible.



Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) : allogreffe de CSH

1. HLA identical sibling : jumeau HLA-identique
2. Haploidentical : haplo-identique
3. Unrelated : donneur non apparenté
4. Cord blood HCT : sang de cordon

Figure 6 : Distribution du type de donneur dans l'allogreffe en Europe entre 1990 et 2019 (5)

En Europe, entre 1990 et 2019, le nombre de greffes réalisées à l'aide d'un donneur non apparenté a augmenté de manière considérable (figure 6) (5).

La sélection du donneur joue un rôle déterminant sur le devenir de la greffe. En l'absence de donneur compatible dans la fratrie, une recherche dans les fichiers internationaux peut permettre d'identifier un donneur HLA-identique non apparenté. En Europe, la référence ou « gold standard » pour le choix d'un donneur non apparenté est un donneur 10/10 ou phéno-identique c'est-à-dire identique au niveau allélique pour les 5 gènes HLA-A, -B, -C, -DR et -DQ présents en deux exemplaires pour chaque individu. L'âge et le statut vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV) sont aussi pris en compte (11).

Lorsqu'il n'est pas possible d'identifier un donneur 10/10, le choix se porte sur l'utilisation d'un donneur de fichier 9/10, haplo-identique ou de SC. Pour ce dernier, l'immaturité du système HLA du nouveau-né exige une moindre compatibilité HLA : 4/6 à 6/6, correspondant aux gènes HLA-A, HLA-B et HLA-DR.

Dans l'étude de Lee SJ *et al.* en 2007, chaque incompatibilité HLA est associée à une diminution de survie des patients après allogreffe de CSH, la non-concordance à deux loci ou plus étant un facteur aggravant. L'âge du patient, l'ethnie, le stade de la maladie et le statut du CMV étaient aussi prédictifs de la survie que la compatibilité HLA du donneur (12).

2. Historique de la greffe de CSH

Les travaux sur l'allogreffe de CSH ont débuté après les explosions nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki. En 1949, Leon Orris Jacobson étudie les effets de l'irradiation sur des souris et découvre qu'elles survivent à une irradiation corporelle totale (ICT) létale grâce à la protection de leur rate par une feuille de plomb. En 1951, Egon Lorenz démontre la réversibilité des effets létaux des radiations par la transfusion de cellules médullaires ou spléniques provenant de souris saines au génotype semblable (13). En 1956, D.W.H. Barnes rapporte pour la première fois le traitement d'une souris atteinte de leucémie par ICT suivie par une transplantation de moelle allogénique. Il observe que des souris leucémiques traitées par ICT puis greffées avec une MO syngénique meurent de leur leucémie alors que celles greffées avec une moelle allogénique meurent plus tardivement, probablement de la réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease, GVH) (14).

Aux Etats-Unis, Edward Donnall Thomas est le premier à tenter une approche similaire chez l'homme après ses recherches sur les chiens et une première transplantation allogénique

réussie en 1962. En parallèle en France en 1958, Georges Mathé greffe six physiciens yougoslaves irradiés accidentellement dans un réacteur nucléaire et présentant une aplasie médullaire. Il rapporte en 1965 la première allogreffe réussie chez un jeune patient atteint de leucémie aiguë et obtient une rémission complète. Le patient décédera de complications probablement liées à la GVH. À cette époque, les phénomènes de rejets qui accompagnent les greffes viennent ternir les résultats des équipes. En 1966, 417 greffes de moelle allogénique familiales ont déjà été publiées dans la littérature, avec une survie prolongée des patients dans seulement trois cas (13).

La découverte du système HLA par Jean Dausset en 1967 qui lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1980 marque une étape importante dans l'histoire de la greffe de moelle, permettant de définir la compatibilité entre donneurs et receveurs. La première transplantation allogénique thérapeutique à l'aide d'un donneur HLA-identique apparenté est réalisée en 1968 par Edward Donnall Thomas chez un patient présentant un déficit immunitaire constitutionnel. Forts de ce succès, les travaux se poursuivent et une transplantation allogénique entre individus non apparentés sera mise en application moins de dix ans plus tard (15). En 1986, Jean Dausset fonde l'association France Greffe de Moelle. Sa finalité est de coordonner l'activité de l'ensemble des acteurs de la greffe de moelle en mettant en place un fichier centralisé des donneurs pour développer les greffes non apparentées HLA compatibles (16).

3. Indications de la greffe

Chaque année la Société Européenne de Greffe de Moelle (European Society for Bone Marrow Transplantation, EBMT) publie un rapport dédié aux indications de la greffe de CSH basé sur les développements cliniques et scientifiques récents (17). L'objectif de ce rapport est de fournir des recommandations pour harmoniser les pratiques à travers les différents centres européens.

L'allogreffe chez les enfants et les adolescents représente plus de 20% de l'activité globale d'allogreffe. Chez les patients pédiatriques, les complications liées à la greffe sont étroitement liées à leur développement : dysfonctionnement des organes, retard de développement hormonal, retard de croissance, infertilité, troubles de l'humeur, etc.

3.1. Hémopathies malignes

En 2020, les indications malignes de l'allogreffe de CSH représentent 54% des indications d'allogreffe pédiatrique. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL), les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les lymphomes non Hodgkiniens représentent les quatre principales indications de l'allogreffe.

Les autres pathologies pouvant être concernées par l'allogreffe sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie mono-myélocytaire juvénile et le lymphome de Hodgkin.

3.2. Pathologies non malignes

Les hémoglobinopathies font partie des indications non malignes éligibles à l'allogreffe de CSH ; un taux de réussite de greffe de plus de 80% est rapporté chez les enfants atteints de drépanocytose sévère ou de β -thalassémie majeure (18). L'allogreffe de CSH est également indiquée dans d'autres pathologies non malignes : aplasie médullaire idiopathique, porphyrie, déficits immunitaires combinés sévères, granulomatose septique chronique, immunodéficience primaire, mucopolysaccharidose, maladies peroxysomales de stockage, ostéopétrose, syndromes innés d'insuffisance médullaire, désordres auto-immuns, etc.

Certaines tumeurs solides sont aussi concernées par l'allogreffe de CSH : tumeurs des cellules germinales et du système nerveux central, sarcomes et neuroblastome.

4. Épidémiologie

En France, l'allogreffe pédiatrique représente environ 300 cas par an, les patients étant répartis dans 15 centres exclusivement pédiatriques ou mixtes dans les grandes métropoles françaises. Tous déclarent leur activité à l'Agence de la Biomédecine, ce qui permet d'alimenter la base de données internationale ProMISe (19).

4.1. La base de données internationale ProMISe

Coordonnée par l'EBMT, la base de données internationale ProMISe (20) est alimentée par les établissements de santé lorsqu'un patient bénéficie d'une thérapie cellulaire ou d'une

greffe de MO, CSP ou SC. Certaines données biologiques et cliniques sont enregistrées dans la base et validées tous les ans à l’occasion des audits du programme d’accréditation JACIE, dans l’objectif d’améliorer la prise en charge des patients, leur parcours et celui de leur donneur et de promouvoir la qualité des pratiques médicales des centres spécialisés pour l’ensemble des processus de greffe de CSH.

4.2. Statistiques d'allogreffe pédiatrique française

L’activité d’allogreffe pédiatrique entre 2018 et 2021 est détaillée pour chaque centre dans le tableau 1. Parmi les 307 allogreffes pédiatriques déclarées en 2021, 306 d’entre elles ont été saisies dans la base ProMISe, ce qui a permis d’extraire les statistiques concernant l’âge des patients, le type de pathologie et le type de greffe (19). Dans le Grand Est, les centres de référence Nancy et Strasbourg réalisent une vingtaine d’allogreffes pédiatriques par an.

Tableau 1 : Évolution de l'activité d'allogreffe pédiatrique en France entre 2018 et 2021 (19)

	2018	2019	2020	2021
Bordeaux Groupe Hospitalier Pellegrin	22	21	27	20
Clermont Ferrand	3	5	5	2
Grenoble CHU	1	2	3	7
Lille Hôpital Jeanne de Flandre	15	15	21	27
Lyon Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique	32	35	20	32
Marseille Hôpital de la Timone oncologie pédiatrique	27	26	26	30
Montpellier	7	12	12	12
Nancy Hôpital d'Enfants	3	4	13	4
Nantes Hôtel Dieu	26	12	17	16
Paris Hôpital Necker unité hémato-immunologie pédiatrique	46	51	39	45
Paris Hôpital Robert Debré	57	52	61	59
Paris Hôpital Saint-Louis 207 Hématologie Greffe de Moelle	5	12	12	12
Rennes CHU	11	20	8	18
Rouen Hôpital Charles Nicolle	10	15	12	10
Strasbourg Hôpital de Hautepierre	17	19	13	13
Total	282	301	289	307

La répartition entre pathologies malignes et non malignes dans les indications d’allogreffe chez les receveurs de moins de 18 ans est présentée dans le tableau 2. La distribution est relativement symétrique entre les deux types d’indications et ce quel que soit l’âge au moment de la greffe.

Tableau 2 : Distribution de l'âge chez les patients allogreffés de CSH en 2021 (19)

	Maladies non malignes	Maladies malignes
0 - 5 ans (39%)	0,51	0,49
6 - 10 ans (27%)	0,49	0,51
11 - 15 ans (25%)	0,48	0,52
16 - 18 ans (9%)	0,46	0,54

La source de CSH utilisée pour les 302 patients greffés en 2021 est indiquée dans le tableau 3 en fonction du type de pathologie et du type de donneur.

Tableau 3 : Distribution des sources de CSH chez les patients allogreffés en 2021 (19)

	Maladies malignes		Total		Maladies non malignes		Total
	Apparenté	Non apparenté			Apparenté	Non apparenté	
Moelle osseuse	52	53	105	Moelle osseuse	80	29	109
Sang périphérique	2	10	12	Sang périphérique	9	6	15
Sang placentaire	2	30	32	Sang placentaire	5	24	29
Total	56	93	149	Total	94	59	153

L'utilisation de cellules de MO reste majoritaire, représentant 70,5% des cas dans les maladies malignes et 71,2% dans les maladies non malignes.

5. Actualité politique et sociale en France

5.1. Le registre France Greffe de Moelle

En 1986, Jean Dausset fonde l'association France Greffe de Moelle dont l'un des objectifs est de constituer un fichier centralisé de donneurs volontaires pour développer les greffes non apparentées HLA compatibles (21). Ainsi, en l'absence de donneur familial compatible, le registre est une possibilité supplémentaire pour identifier un donneur ou une unité de sang placentaire compatibles chez un patient nécessitant une greffe de CSH. Ce registre français recense en 2022 près de 340 000 donneurs dont 98% typés HLA de classe I et II et 40 000 unités de sang placentaire. Interconnecté avec tous les registres internationaux, il permet l'accès à plus de 37 millions de donneurs et 800 000 unités de sang placentaire. La coordination de l'activité de l'ensemble des acteurs de la greffe de moelle dépend depuis 2006 de l'Agence de la biomédecine.

5.2. Plan ministériel 2022-2026 pour le prélèvement et la greffe de CSH

Dans un objectif d'amélioration du prélèvement et de la greffe de CSH, un plan d'actions comportant sept grands axes a été adopté par le ministre de la Santé et des Solidarités pour la période 2022-2026 (22). Ce plan vise d'une part à maintenir l'accès à toutes les sources de CSH, améliorer les conditions de prélèvement et de suivi des donneurs et la qualité des registres de données et d'autre part à renforcer la biovigilance en matière de prélèvement et d'allogreffe de CSH, adapter le financement des activités aux évolutions sociétales et poursuivre la communication sur le don non apparenté.

La loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique encadre le suivi et l'accompagnement des donneurs dans le parcours de soins.

5.3. Réseau interrégional Grand Est Hémato-Oncologie Pédiatrique

Le réseau Grand Est Hémato-Oncologie Pédiatrique (GE-HOPE) est composé de cinq anciennes régions françaises : Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Bourgogne. Son objectif est de répondre le plus efficacement possible aux demandes de soins en cancérologie chez l'enfant et l'adolescent (23). La mise en commun des compétences, l'échange d'informations et les décisions thérapeutiques prises collégialement pour tous les patients lors de réunions de concertation pluridisciplinaires interrégionales permettent d'harmoniser les pratiques, et ce bien que chaque centre hospitalier conserve une prise en charge qui lui est propre. Depuis septembre 2010, 250 dossiers sont étudiés chaque année et une soixantaine de patients sont greffés.

5.4. Réseau régional « HOP LAM », pour tisser du lien entre l'Alsace et la Moselle

Le réseau régional « HOP LAM » apporte son expertise et organise des périodes de formation ainsi que des moments d'échanges de pratiques entre les équipes pour faciliter la navigation des patients dans le parcours de soins (24). Les différents établissements de santé d'Alsace et de Moselle sont mobilisés devant toute suspicion de pathologie hématologique ou oncologique, bénigne ou maligne. Le confort du patient est placé au centre de la prise en charge. Les soins de support sont adaptés individuellement : gestion de la douleur, de la fatigue, prise en charge nutritionnelle, gestion des effets indésirables liés aux traitements médicamenteux,

prise en charge sociale et familiale, préservation de la fertilité voire soins palliatifs. Avec ce réseau et la coopération inter-établissements qui en découle, la coordination ville-hôpital est renforcée.

5.5. Réseau Adolescents et Jeunes Adultes (AJA) à Strasbourg

L'équipe pluridisciplinaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) accompagne les AJA (15-25 ans) atteints de tumeurs solides et d'hémopathies malignes pour améliorer leur qualité de vie et renforcer leur autonomie (25). Au sein du Grand Est, il existe deux unités AJA présentes dans les villes de Reims et Strasbourg. Une fois le diagnostic posé, le patient est accompagné pendant la durée de son traitement puis par la suite pour la prise en charge d'éventuelles séquelles. Des entretiens sont réalisés pour évaluer différents aspects de la vie du patient et permettre une prise de contact directe avec les professionnels adaptés. La participation à des projets de recherche locaux, nationaux voire européens dédiés aux AJA et l'égalité d'accès aux innovations sont au cœur du dispositif. Un programme d'éducation thérapeutique est déjà en place pour cette population de patients.

II. Missions du pharmacien et spécificités pédiatriques

1. Encadrement juridique

Comme décrit dans l'Article R. 5126-10 du Code de la Santé Publique modifié par le Décret d'application n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur, « la pharmacie à usage intérieur (PUI) peut assurer pour son propre compte ou dans le cadre de coopérations pour le compte d'autres pharmacies à usage intérieur tout ou partie des missions prévues aux 2° et 3° de l'Article L. 5126-1 [parmi lesquelles] [l]es actions de pharmacie clinique sont les suivantes : [...] (26)

- l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions [...];
- la réalisation de bilans de médication définis à l'Article R. 5125-33-5 ;
- l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage ;
- les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;

- l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments. »

Le pharmacien est reconnu comme le professionnel de santé spécialiste du médicament, qu'il exerce en pharmacie d'officine, en industrie ou dans une structure hospitalière. Ces dernières années, la pharmacie hospitalière s'est fortement développée en France, permettant au pharmacien hospitalier (PH) de conforter sa place dans le parcours de soins du patient. Par ses connaissances et ses compétences dans le domaine du médicament, il est le professionnel le plus à même de parler au patient de ses traitements médicamenteux et de l'importance de l'observance et de l'adhésion thérapeutique.

Étudiées dans plusieurs pays depuis près de deux décennies, les conséquences de la non-observance se sont révélées nombreuses : inefficacité de la prise en charge, aggravation de la pathologie, iatrogénie médicamenteuse et augmentation des coûts de traitement et des durées d'hospitalisation (27).

Le Plan Cancer 2014–2019 a souligné l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire des patients avec une coordination entre la ville et l'hôpital.

La pharmacie clinique est définie pour la première fois aux États-Unis en 1961 comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances [...] du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision [d'utilisation des médicaments] » (28). Mise à jour en 2016, la définition cible aujourd'hui plus particulièrement l'optimisation de la prise en charge du patient dans l'entièreté de son parcours de soins et est étroitement liée aux nouvelles missions des PUI.

Afin d'homogénéiser les pratiques en France, la SFPC a proposé un « modèle intégratif » de pharmacie clinique (figure 7). Composé de trois procédures de base, le modèle est adaptable à chaque équipe pharmaceutique travaillant dans un établissement de santé ; il schématise les différents paliers de « l'utilisation de l'information, menant à l'analyse approfondie et à l'action ciblée [du PH] » (29).

La dispensation des produits de santé concerne tous les patients de l'établissement de santé ; incluant l'analyse pharmaceutique des prescriptions et la mise à disposition de conseils de bon usage, elle entraîne la réalisation d'interventions pharmaceutiques (IP) auprès des

prescripteurs, dans un objectif d'amélioration de la prescription. Le bilan de médication correspond à la recherche et à l'identification de « problèmes liés à la thérapeutique » à travers une analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique du patient. Le temps consacré à cette activité et le niveau d'expertise souhaité sont plus importants que lors de la dispensation des produits de santé seuls. Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) est la prestation la plus ciblée, s'appliquant aux patients identifiés comme à risque et nécessitant un suivi pharmaceutique spécifique : au cours d'un entretien pharmaceutique, un plan de prise construit avec le patient peut lui être expliqué et remis. Une synthèse écrite dans le dossier médical ponctue cette action ciblée.



Figure 7 : Les processus de pharmacie clinique, d'après le modèle intégratif de la SFPC (29)

Le modèle intégratif de la SFPC est à mettre en regard du lexique définissant les différentes actions de pharmacie clinique assurées par les PUI (30). De natures très variées, elles peuvent être réalisées de façon centralisée depuis la pharmacie ou décentralisée directement dans les services de soins.

2. Bilan de médication

Le bilan de médication est défini par l'association d'une conciliation des traitements médicamenteux et d'une expertise pharmaceutique clinique. L'anamnèse clinique et pharmaceutique du patient sont recherchées dans le but de repérer les points critiques et les points d'amélioration d'une prescription et/ou d'une prise médicamenteuse. Dans une démarche proactive de prévention et d'interception des interactions médicamenteuses, le patient peut bénéficier d'un bilan de médication pendant son séjour hospitalier.

2.1. Conciliation des traitements médicamenteux

La conciliation des traitements médicamenteux consiste en un recueil le plus exhaustif possible des traitements habituels du patient, qu'ils soient prescrits ou non, ainsi que de son utilisation de thérapies complémentaires. Elle nécessite de consulter au minimum trois sources d'informations différentes. L'interrogatoire du patient est l'une des sources principalement utilisées mais il peut arriver que ce dernier ne soit pas en état d'y participer, motivant alors le questionnement de son aidant. Les professionnels de santé de proximité peuvent également être sollicités : pharmacien d'officine, médecin traitant (MT) ou IDE libéral(e).

Dans la majorité des établissements de santé, des critères de priorisation sont utilisés pour cibler les patients éligibles. Les critères les plus courants sont détaillés dans le tableau 4 ; un score de priorisation peut être calculé en effectuant la somme des critères remplis par le patient.

Tableau 4 : Critères de priorisation généraux pour la conciliation médicamenteuse

Thématiques	Critères d'éligibilité
Unité de soins	Patient passé par les urgences
Profil du patient	Personne âgée > 75 ans Personne âgée > 65 ans et comorbidités Polymédication (5 médicaments habituels au moins)
Médicaments à risque prescrits	Anticoagulants, insulines, immunosuppresseurs, chimiothérapies, médicaments à marge thérapeutique étroite, antipsychotiques
Durée de séjour	> 24 heures
Indice de performance, correspondant à l'état général du patient	Score OMS > 2, score ECOG > 2 <i>Correspondant à un patient alité plus de 50 % de la journée et capable de prendre soin de lui-même de manière limitée</i>

D'autres critères de priorisation sont possibles, notamment la présence de situations cliniques à risque comme l'insuffisance rénale ou hépatique. Certains patients initialement non priorisés peuvent bénéficier d'une conciliation des traitements médicamenteux par le PH à la demande de l'équipe médicale.

2.2. Expertise pharmaceutique clinique

L'expertise pharmaceutique clinique est initiée par le pharmacien dans une démarche de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient, afin de fournir les éléments nécessaires à l'amélioration de sa qualité de vie, au bon usage médicamenteux et à la prévention de l'iatrogénie. Elle permet de répondre à une « problématique liée à la thérapeutique » (30). Elle se conclut par un avis pharmaceutique tracé dans le dossier médical et accessible aux autres professionnels de santé en charge du patient.

A la suite du bilan de médication, un plan pharmaceutique personnalisé peut être établi pour les patients qui le nécessitent.

3. Plan pharmaceutique personnalisé

Sous la forme d'une synthèse écrite, le PPP contient les différents objectifs fixés par le patient et l'équipe pluridisciplinaire. Il s'agit de propositions ciblées sur un ou plusieurs éléments qui ont été clairement identifiés pendant la discussion avec le patient :

- modification de certains comportements par exemple mise en application de règles hygiéno-diététiques, arrêt de la consommation de tabac et/ou d'alcool ;
- apport de conseils et d'un suivi plus appuyé sur le bon usage médicamenteux ;
- apport de conseils et d'un suivi plus appuyé sur l'adhésion thérapeutique/l'observance.

Le PPP peut être proposé à l'issue du bilan de médication pour certains patients ou être demandé par l'équipe médicale.

Il est valable tout au long du parcours de soins ; si un plan de prise médicamenteux est élaboré avec le patient, il est également intégré au PPP.

4. Entretiens pharmaceutiques et autres actions éducatives

4.1. Entretiens pharmaceutiques

4.1.1. Définition et application juridique

L'entretien pharmaceutique (EP) est défini par la SFPC comme « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » (30). Il peut être mis en œuvre par le pharmacien à différents moments de la prise en charge du patient : à l'occasion d'une action éducative ciblée touchant une population spécifique (patient allogreffé, patient sous anticancéreux oral), au moment de la conciliation d'entrée ou de sortie du patient hospitalisé, en cours de traitement pour évaluer l'adhésion thérapeutique, etc.

A l'hôpital, le pharmacien peut réaliser l'EP pendant l'hospitalisation, lors de la sortie du patient ou à l'occasion d'une consultation de suivi, et ce au sein du service d'hospitalisation, en hôpital de jour (HDJ) ou dans une salle de consultation. A l'officine, l'entretien peut être initié par le pharmacien lors de la dispensation du traitement ou en programmant à l'avance un rendez-vous et un temps dédié.

Selon l'Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie (31), l'EP constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale de leur patient. Les consultations pharmaceutiques ont été développées en ville avant d'être mises en place à l'hôpital. La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 a donné de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien, ouvrant la voie à la diversification de ses activités.

4.1.2. Modalités de financement

4.1.2.1. Financement à l'officine

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 2012 a ciblé les activités et détaillé les modes de rémunération du pharmacien d'officine. Depuis le 1^{er} octobre 2022, les modalités de facturation des accompagnements pharmaceutiques ont été simplifiées. La

facturation est échelonnée par paliers sous forme de codes « adhésion » au démarrage de l'accompagnement et « accompagnement première année » lorsque tous les entretiens composant la séquence d'accompagnement annuelle ont été réalisés. Si d'autres séquences d'accompagnement ont été réalisées après un an de suivi, le code « accompagnement années suivantes » peut être utilisé. Pour être valides, ces codes doivent être facturés indépendamment de toute autre facturation à l'officine. La prestation est prise en charge à 100 % pour l'accompagnement des patients sous traitement anticancéreux (32).

4.1.2.2. Financement à l'hôpital

Les EP ne sont pas soumis à une réglementation ni à une rémunération spécifique dans les établissements de santé. Cependant, le patient étant amené à rencontrer plusieurs professionnels de santé de spécialités différentes pendant son séjour ou son rendez-vous en HDJ, la coordination de ces interventions est un levier intéressant pour justifier d'une facturation.

En 2017, le forfait prestation intermédiaire (FPI) a été créé pour le financement des prestations intermédiaires entre l'HDJ et la consultation externe pour certaines pathologies : diabète, insuffisance cardiaque grave, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite grave (33).

En 2020, la valorisation des prises en charges intermédiaires se généralise ; le Décret n°2021-818 du 25 juin 2021 précise les critères de facturation de groupe homogène de séjour (GHS) d'HDJ (34). Selon les types de prise en charge et la nature des interventions réalisées, deux niveaux de GHS sont facturés : un GHS « intermédiaire » et un GHS « plein ». La nature des interventions est définie dans l'Article L162-1-7 du Code de la Sécurité Sociale (35). Coordonnées par un professionnel médical, ces dernières sont regroupées en plusieurs types : actes techniques, prestations médicales et prestations paramédicales et socio-éducatives. Les professionnels de santé doivent relever de spécialités différentes pour que leurs interventions soient comptabilisées séparément et justifient d'une facturation en HDJ. Ainsi, trois interventions coordonnées par différents intervenants : médecin, IDE, pharmacien, kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicien(ne), psychologue, donnent lieu à la facturation d'un GHS intermédiaire et quatre interventions et plus donnent lieu à la facturation d'un GHS plein. Dans le cas d'un contexte patient particulier ou d'une surveillance spécifique telle qu'une transfusion, l'administration d'une chimiothérapie ou d'un médicament de la réserve hospitalière, la prise en charge en GHS plein est assurée.

4.1.3. Objectifs et finalités

En pratique, l'inclusion d'un pharmacien clinicien dans le parcours de soin du patient en onco-hématologie permet, selon de nombreuses études (36–38) une diminution des effets indésirables liés aux chimiothérapies (nausées, vomissements, douleurs), une amélioration de la satisfaction des patients et de leur qualité de vie, une amélioration de l'observance ainsi qu'une amélioration des connaissances sur les chimiothérapies, la gestion de certains gestes ou encore l'apprentissage du suivi des paramètres biologiques (38).

L'EP est actuellement le principal moyen mis à la disposition des pharmaciens pour assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Il permet de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention auprès des patients, de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament, d'évaluer la connaissance et l'appropriation par le patient de son traitement et de rechercher son adhésion thérapeutique (39–40).

4.1.4. Mise en œuvre et structuration

Un EP dure 30 à 60 minutes ; composé de plusieurs étapes, il débute en amont de la rencontre avec le patient par une phase de préparation :

- Avant l'entretien : le pharmacien se renseigne sur les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient, ses comorbidités et ses traitements habituels à l'aide du dossier médical. Il peut récupérer les prescriptions médicales en cours auprès de la pharmacie d'officine dans le but de réaliser un bilan de médication proactif. La recherche des interactions médicamenteuses et d'éventuelles contre-indications des traitements avec la pathologie du patient sont essentielles.
- Pendant l'entretien : le pharmacien rencontre le patient et son aidant si son âge ou son état le nécessitent. Il estime la compréhension globale du patient et sa capacité à pouvoir suivre l'entretien. Il poursuit ensuite la conciliation médicamenteuse en discutant des traitements qu'il a pu retrouver sur les prescriptions ainsi que les traitements non prescrits : thérapies complémentaires, automédication, etc. En cas d'initiation de nouvelles thérapies, il détaille les modalités de prise et les posologies, les spécificités liées à l'administration, le suivi clinique et biologique, les effets indésirables. Un support écrit d'informations doit être remis au patient en fin d'entretien.

- Après l'entretien : le pharmacien trace l'activité réalisée dans le dossier médical. L'utilisation d'un formulaire prérempli de type « compte-rendu d'entretien pharmaceutique » ou « avis pharmaceutique » peuvent permettre d'être facilement repérés par les autres professionnels de santé prenant en charge le patient.

Après le premier EP, les entretiens de suivi permettent de mettre à jour le bilan médicamenteux, vérifier que les modalités de prise des médicaments sont acquises, repérer précocement d'éventuelles difficultés liées à la prise médicamenteuse, questionner le patient sur sa tolérance et son observance au traitement, parfois à l'aide d'outils. Le repérage précoce d'interactions médicamenteuses permet de réaliser des modifications de traitement ou de régime alimentaire et de proposer un suivi thérapeutique spécifique comme le dosage de certains médicaments.

A l'officine, le pharmacien doit prévoir un espace confidentiel pour accueillir le patient et réaliser l'entretien. Des supports d'accompagnement édités par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et la Haute autorité de santé sont mis à sa disposition : guide de conduite d'entretien, fiche de suivi, fiches techniques des médicaments, vidéos explicatives, etc. Les supports publicitaires sont en revanche interdits. Le consentement du patient doit être recueilli lors du premier EP.

A l'hôpital, des salles de consultation dédiées permettent d'accueillir le patient et ses proches pour une prise en charge en ambulatoire. La mise en place d'une activité de consultation pharmaceutique dans le cadre d'une HDJ tripartite est en plein développement dans les centres hospitaliers. Ces activités contribuent à la dynamique de déploiement des activités pharmaceutiques et ont déjà démontré leur intérêt dans plusieurs études. Concrètement, à l'aide d'un agenda partagé, des créneaux de consultation sont réservés pour le médecin, l'IDE et le pharmacien au cours d'une seule et même journée, évitant les allers-retours du patient à l'hôpital. La prise en charge thérapeutique globale est expliquée par le médecin et l'IDE, puis le pharmacien réalise le bilan de médication, permettant d'apporter son expertise pharmaceutique (41).

4.2. *Éducation thérapeutique du patient*

4.2.1. Définition et application juridique

En 1996, l'OMS définit pour la première fois l'éducation thérapeutique du patient (ETP) (42) : « L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie ». Il n'y a pas de notion d'obligation dans la participation à un programme d'ETP et le refus du patient ne doit pas conditionner le reste de sa prise en charge.

Les modalités de mise en œuvre de l'ETP sont encadrées par les Décrets n°2010-904 et 2010-906 du 2 août 2010 relatifs aux conditions d'autorisation des programmes d'ETP et aux compétences requises pour dispenser l'ETP (43).

Depuis le 1^{er} janvier 2021, les programmes d'ETP doivent se conformer à un cahier des charges national (44) et sont mis en œuvre au niveau local avec l'autorisation préalable de l'Agence Régionale de Santé (ARS) ; un dossier de déclaration du programme est rédigé à cet effet. Il existe deux procédures de déclaration selon qu'il s'agit de la déclaration initiale pour un nouveau programme ou de la déclaration de modification pour un programme déjà existant. La déclaration n'a pas de durée de validité et se compose de trois éléments : la charte d'engagement, le dossier de déclaration et la grille du bilan éducatif partagé. Les programmes déclarés à l'ARS s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et leurs coordonnateurs doivent réaliser des rapports annuels d'activité, des auto-évaluations annuelles et une évaluation quadriennale. Tous ces rapports et évaluations sont réalisés avec l'ensemble de l'équipe sous la conduite du coordonnateur.

4.2.2. Modalités de financement

4.2.2.1. Financement public

Depuis 2012, pour permettre aux ARS de financer les programmes d'ETP, la LFSS a établi un fonds d'intervention régional (FIR) constitué d'une dotation de l'État, des régimes obligatoires de base de l'assurance maladie et de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (45). Le fonds permet aux ARS de répondre à des objectifs de santé publique dont fait partie l'ETP mais aussi la permanence des soins et des actions de prévention adaptées à l'état de santé de la population régionale.

Des financements sont aussi dirigés vers des structures d'appui (46). Les plateformes de ressources en ETP, intra ou extrahospitalières, ont pour but de promouvoir l'ETP et de soutenir les professionnels dans la mise en place de leurs projets. Les unités transversales d'éducation thérapeutique ont pour mission principale de faciliter le développement de l'ETP en accompagnant les équipes dans la rédaction des bilans d'activité et des évaluations quadriennales et en mettant à leur disposition des outils bureautiques : courriers types aux MT, trames d'entretiens en ligne, référentiels de compétences. Les plateformes territoriales d'appui apportent leur soutien dans certains parcours de santé complexes : information et orientation des professionnels vers les ressources sanitaires, sociales et médico-sociales de leurs territoires, coordination des interventions des professionnels autour du patient, soutien en matière d'organisation et de sécurité des parcours, d'accès aux soins et de coordination.

Certaines associations de malades peuvent compléter le financement d'un programme pour sa mise en œuvre.

4.2.2.2. Financement privé

Bien que l'industrie pharmaceutique ne puisse ni concevoir ni mettre en œuvre un programme d'ETP, elle est autorisée à le financer, notamment à travers la formation des professionnels de santé et la mise à disposition d'outils de communication. En revanche, aucun contact direct avec les patients n'est permis.

Les instances régionales d'éducation et de promotion de la santé proposent des ressources documentaires et diverses prestations de conseil ou de formation dans les domaines de la promotion de la santé. L'ETP peut ainsi faire partie des priorités d'action d'un centre régional pendant une période donnée (47). Les associations libérales de proximité sont composées de professionnels de santé libéraux ayant une volonté commune de proposer une nouvelle organisation des soins de proximité. L'offre liée à l'ETP est actuellement

essentiellement hospitalière et moins développée en dehors des métropoles, motivant la recherche d'une offre au long cours adaptée à la pratique des praticiens libéraux et en co-construction avec les représentants des usagers et les associations de patients (46).

L'ETP étant une discipline en plein développement en France, des appels à projets lui sont régulièrement consacrés ; ils peuvent émaner d'établissements publics ou privés, pôles et maisons de santé, équipes d'exercice coordonné libéral, etc. Certains programmes peuvent être développés avec des outils numériques, en e-learning (e-ETP) (46).

4.2.3. Objectifs et finalités

Intégrée dans l'Article 84 de la loi HPST, l'ETP a pour vocation de s'inscrire dans le parcours de soins du patient.

Son objectif principal est de permettre l'autonomie du patient en améliorant sa santé, sa qualité de vie et celle de ses proches. L'ETP fait partie intégrante du parcours de soins, peut être proposée au patient quel que soit son âge et sa pathologie, ainsi qu'à son aidant s'il le souhaite et si le patient en donne l'accord. Il faut distinguer l'ETP de l'accompagnement, processus externe d'assistance et de soutien au patient, et de l'apprentissage qui est un terme englobant uniquement l'appropriation de gestes techniques (48).

Les finalités spécifiques de l'ETP sont de deux types : acquisition et maintien par le patient de compétences dites d'autosoin et mobilisation ou acquisition de compétences dites d'adaptation.

Les compétences d'autosoin ont un caractère prioritaire : leurs modalités d'acquisition doivent tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient : savoir soulager un symptôme en initiant un traitement à visée symptomatique, adapter une dose de médicament, modifier certaines habitudes de vie, etc. Il est important que le patient implique son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent (45).

La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation s'appuie quant à elle sur l'expérience et le vécu intimes du patient.

Chaque programme d'ETP prend en compte deux aspects : la compréhension des informations par le patient et sa motivation pendant les séances d'une part, les objectifs à

acquérir et à maintenir dans le temps fixés par l'équipe et le patient d'autre part. A cette fin, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et du mode d'évaluation sont personnalisables.

4.2.4. Mise en œuvre et structuration

4.2.4.1. Cibles et coordination des acteurs

Un programme structuré d'ETP consiste en un ensemble coordonné d'activités d'éducation animées par des professionnels de santé (49). La coordination des acteurs impliqués dans la prise en charge avec le patient est primordiale, à travers des échanges pluriprofessionnels, une identification des tâches et le choix d'un interlocuteur privilégié au sein de l'équipe. La participation du patient aux décisions concernant sa santé est fortement encouragée. Les sociétés savantes et organisations professionnelles médicales et paramédicales, des groupes de professionnels de santé et des associations de patients peuvent être à l'initiative de l'élaboration d'un programme d'ETP.

4.2.4.2. Confidentialité

Le patient doit être informé de sa participation à un programme d'ETP et doit avoir émis un consentement éclairé à l'entrée dans le programme conformément aux recommandations de l'ARS. Il est assuré de la possibilité de le quitter s'il le souhaite sans que cela ne soit dommageable à la suite de sa prise en charge par l'équipe.

4.2.4.3. Coordinateur d'ETP

La coordination d'un programme d'ETP peut être assurée par un médecin, un autre professionnel de santé ou un représentant d'une association de patients. Le coordinateur doit avoir les compétences requises pour dispenser ou coordonner l'ETP et répondre à des exigences de formation, au moins 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques acquises dans le cadre de la formation initiale ou par la formation continue. Les compétences attendues du coordinateur sont des compétences relationnelles, pédagogiques, méthodologiques et organisationnelles décrites dans un référentiel (50) pouvant être partagé au sein de l'équipe pluridisciplinaire.

4.2.4.4. Déroulement de la démarche éducative

Dans le programme d'ETP, le premier entretien doit être réalisé avec une équipe pluridisciplinaire. La démarche éducative est composée de quatre étapes :

- Élaboration d'un diagnostic éducatif : par l'évaluation individuelle des besoins du patient, il permet d'appréhender la personnalité du patient, prendre en compte son projet, ses demandes et évaluer les compétences déjà acquises dans le but de lui proposer un programme personnalisé. Il donne un aperçu des habitudes et des contraintes entourant la prise en charge du patient.
- Définition d'un programme personnalisé avec objectifs et priorités d'apprentissage : il s'agit de l'élaboration du programme individuel du patient en différenciant les deux registres de compétences : autosoin et adaptation à la maladie. A la fin de la première séance, des objectifs sont définis avec le patient et différents supports éducatifs lui sont proposés.
- Intervention éducative avec la planification et mise en œuvre de séances individuelles, collectives ou en alternance : les séances sont organisées et mises en place par du personnel formé, avec des contenus adaptés à chaque patient et à chaque situation. Des séances collectives peuvent aussi être proposées au patient.
- Réalisation d'une évaluation des compétences acquises et du déroulement du programme : l'évaluation des compétences permet de faire le bilan sur le programme éducatif, de déterminer les compétences acquises par le patient et d'identifier des axes d'amélioration. A cette occasion, un questionnaire de satisfaction peut être remis au patient.

D'un point de vue pharmaceutique, les activités d'EP et d'ETP présentent des similitudes ; pourtant, il est nécessaire de savoir les distinguer, particulièrement au niveau réglementaire.

Les programmes d'ETP sont conformes à un cahier des charges national mais sont mis en œuvre après une autorisation régionale de l'ARS et répondent à un programme établi localement. Ils s'inscrivent dans un contexte pluridisciplinaire et peuvent faire l'objet de séances collectives.

Les EP font quant à eux partie des actions d'accompagnement décrites dans l'Article L. 1161-3 du Code de la Santé Publique, applicables au niveau national. Les actions d'accompagnement ne sont pas soumises à autorisation et ne peuvent donc entraîner de

sanctions en cas de défaut d'autorisation. Le dispositif est conçu pour permettre un échange individuel en face à face entre pharmacien et patient.

Les EP sont exclusivement menés par des pharmaciens tandis que l'ETP peut être dispensée par le pharmacien ou un autre professionnel de santé impliqué dans la prise en charge du patient.

En revanche, l'expertise pharmaceutique, le rôle d'éducation et de prévention du pharmacien ainsi que l'évaluation de la connaissance et de l'adhésion par le patient de son traitement sont retrouvés dans les deux types d'actes.

4.3. Expérimentations innovantes

De nouveaux dispositifs permettant de promouvoir et d'accompagner de nouvelles organisations en santé aux modes de financement inédits ont été introduits en 2018 par l'Article 51 de la LFSS. Ces expérimentations ont pour objectif d'inciter à la coordination et à la coopération des différents acteurs de santé afin d'améliorer le parcours des patients et l'accès aux soins. Le financement de ces projets dépend du fonds pour l'innovation du système de santé (FISS) s'il s'agit d'une expérimentation nationale et du FIR si le projet est régional.

Parmi les expérimentations en cours en 2023, projets nationaux et régionaux confondus, six concernent des parcours coordonnés de cancérologie chez l'adulte et deux concernent des parcours de pédiatrie axés sur l'obésité infantile (51). Aucun parcours coordonné chez les enfants allopathes n'est en cours.

5. Pertinence et efficacité des prescriptions

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance de sortie s'inscrit dans la démarche d'expertise pharmaceutique clinique, dans un objectif de détection d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique. Définie par la SFPC comme la « vérification des posologies, doses, durées de traitement, mode et rythmes d'administration, absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses » (30), l'AP permet de détecter les prescriptions excessives ou inappropriées, mais aussi les situations à risque de sous-traitement du patient ou les mésusages. L'analyse réglementaire de la prescription sécurise et facilite la dispensation en

ville. L'analyse pharmacologique de la prescription fait jouer au pharmacien un rôle majeur dans l'optimisation de l'administration des médicaments : choix de galénique optimal, innocuité des excipients et modalités de prise adaptées.

Le pharmacien joue aussi un rôle plus global en matière de santé publique, en faisant la promotion de la prévention et du dépistage et en luttant contre l'iatrogénie médicamenteuse. Il améliore au quotidien la continuité des soins entre la ville et l'hôpital.

6. Outils mis à la disposition du pharmacien et du patient

6.1. Carnet national de suivi post-greffe de la SFGM-TC

Le carnet national de suivi post-greffe de la SFGM-TC (52) fait le lien entre l'équipe médicale et le patient dans les mois qui suivent l'allogreffe de CSH. Il se compose de plusieurs chapitres :

- Fiche de renseignements, numéros utiles et contacts à prévenir
- Suivi et surveillance après la greffe : surveillance et soins, signes particuliers observés, suivi clinico-biologique
- Traitements et médicaments post-greffe : médicaments prescrits dans le cadre de la greffe et suivi des traitements
- Cathéter : soins de cathéter et suivi des soins
- Transfusion : consignes transfusionnelles après la greffe
- Vaccinations : consignes générales de vaccination, calendrier vaccinal et suivi des vaccinations après la greffe
- Recommandations : hygiène, alimentation et habitudes de vie

Le carnet est apporté à chacune des consultations et complété par les différents membres de l'équipe.

6.2. Jeu éducatif JEPETO® - prévention des effets indésirables

Créé en collaboration avec les équipes soignantes de Caen et de Rennes, l'objectif de ce jeu tourné vers la prévention des effets indésirables des thérapies ciblées orales est de créer une

interaction entre les professionnels de santé et le patient. Il est composé de six mises en situation du quotidien représentées par des dessins et des photographies :

- La toilette
- Un départ en week-end ou en vacances
- Alimentation, troubles du goût et mucite
- Alimentation et transit perturbé
- La gestion de la fatigue au quotidien
- L'hypertension artérielle au quotidien

Bien que non spécifique à la population de patients allogreffés, le jeu peut contribuer à ouvrir la discussion entre le patient, ses aidants et le soignant réalisant l'atelier au cours d'une séance d'ETP.

6.3. Outils à créer, outils personnalisables

Des outils éducatifs peuvent aussi être créés par les équipes elles-mêmes, en définissant des objectifs pédagogiques, le public concerné et l'utilisation souhaitée de l'outil. Les plans de prise personnalisables et adaptés à la prescription de sortie du patient peuvent permettre de faciliter la prise médicamenteuse à domicile, en se référant aux horaires et conseils associés à chaque médicament.

Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, un plan de prise est utilisé en pédiatrie pour permettre une meilleure visualisation de la répartition journalière des médicaments et faciliter la prise (figure 8).

MÉDICAMENT	Posologie	Fréquence	Médicament						Remarques
			Voie	Dose	Voie	Dose	Voie	Dose	
Amoxicilline (AMOXICILINE) 100 mg/5 ml Suspension orale	100 mg	3x/jour							
Paracétamol (PARACÉTOLE) 100 mg/5 ml Suspension orale	100 mg	4x/jour							
Clonidine (CLONIDINE) 100 µg/5 ml Suspension orale	100 µg	2x/jour							
Amoxicilline (AMOXICILINE) 100 mg/5 ml Suspension orale	100 mg	3x/jour							

Figure 8 : Plan de prise utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en pédiatrie

D'autres outils tels que des fiches synthétiques, des quizz à destination des patients et des aidants sur les médicaments et la gestion des effets indésirables, le développement d'une application mobile sécurisée ou l'accès à des vidéos explicatives et ludiques adaptées à l'âge sont déjà utilisés dans certains établissements de santé français.

6.4. Fiches techniques à destination des professionnels de santé

Le réseau de cancérologie Grand Est NEON a édité des fiches à destination des professionnels de santé pour les aider à réaliser les entretiens dans de bonnes conditions.

La fiche « mots forts » définit et permet d'appréhender certains mots-clés de l'ETP : posture éducative, projet du patient, démarche éducative, entretien motivationnel, équipe pluridisciplinaire, approche systémique, renforcement positif et projet de vie. A travers des termes bien choisis pendant les entretiens, le patient se sent valorisé, ce qui contribue à le rendre acteur de sa maladie.

La fiche « trucs et astuces » reprend plus précisément les mots-clés associés à la posture éducative, à travers les 3 V : le verbal (mots dits), le paraverbal (intonation de la voix et rythme des mots) et le non-verbal (visage, regard, posture, bruits et distance avec le patient). D'autres thématiques telles que le respect des émotions du patient et la gestion de la place de l'aidant sont abordées.

Des fiches d'aide au bon usage des médicaments anticancéreux oraux éditées par la Société Française de Pharmacie Oncologique et certains OMEDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) peuvent être des supports d'information supplémentaires pour le professionnel de santé exerçant en cancérologie.

Récemment, des trames de déroulement d'EP ont été rédigées conjointement par l'Assurance Maladie et l'Institut National du Cancer à destination des pharmaciens d'officine.

La formation initiale et/ou continue reste essentielle pour permettre au soignant de mener un EP dans les meilleures conditions.

Les outils spécifiques aux patients pédiatriques allogreffés ne sont pas nombreux mais bon nombre de supports, utilisés en pédiatrie d'une part et en cancérologie d'autre part, sont adaptables.

7. Spécificités médicamenteuses en pédiatrie

7.1. La population cible

La population pédiatrique inclut les enfants et les adolescents de leur naissance jusqu'à leurs 17 ans inclus. Les particularités liées au développement cognitif, moteur, psychoaffectif de l'enfant ainsi que les changements physiologiques qui ont lieu tout le long de sa croissance expliquent que selon l'âge, les nouveau-nés, enfants, adolescents ou jeunes adultes ne sont pas traités de la même manière. Des classes d'âge standardisées par l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA) et décrites dans le tableau 5 sont définies pour permettre d'ajuster les prescriptions et de développer des médicaments pour des âges spécifiques (53).

Tableau 5 : Standardisation des classes d'âge par l'EMA (53)

Population pédiatrique	Classe d'âge
Nouveau-nés prématurés	< 37 semaines d'aménorrhée
Nouveau-nés à terme	0 à 27 jours de vie
Nourrissons et enfants en bas âge	de 28 jours à 23 mois de vie
Enfants	de 2 à 11 ans
Adolescents	de 12 à 17 ans

En 2013, l'équipe de A. Le Rhun et *al.* (54) s'est penchée sur les nombreuses spécificités de l'ETP chez l'enfant et les a résumées en six points clés pour mener un programme adapté :

- adaptation constante du programme d'ETP en regard du développement de l'enfant ;
- relation triangulaire entre l'enfant, ses parents et le soignant impliquant de fournir une démarche éducative de qualité ;
- environnement immédiat de l'enfant concerné par l'ETP à prendre en compte : école, lieux de loisirs ;
- rôle majeur de sensibilisation et de soutien psychosocial chez l'enfant ;
- enrichissement des programmes d'ETP à travers la prise en compte d'autres pistes éducatives : phénomènes de la vie affective, compétences psychosociales ;
- adaptation de la démarche et des méthodes pédagogiques des soignants aux caractéristiques des enfants.

Le « trio pédiatrique » composé de l'enfant, des parents et du soignant caractérise la prise en charge pédiatrique.

7.1.1. Nouveau-nés, nourrissons et enfants en bas âge

Les nouveau-nés prématurés, nés à terme, nourrissons et enfants en bas âge sont totalement dépendants de leurs parents pour la gestion de leur pathologie et de leur traitement : présents lors des consultations, ils ne participent pas à la discussion à proprement parler. En cas d'intégration du patient à un programme d'ETP, l'acquisition des compétences d'autosoin et d'adaptation sont confiée aux aidants principaux. Il est fondamental que les interlocuteurs soient les mêmes durant tout le long de la prise en charge (55).

7.1.2. Enfants

A la différence du nourrisson, l'enfant prend progressivement une part de plus en plus importante dans ses soins. Au départ il peut compter sur ses parents et les personnes qui l'aident au quotidien pour l'accompagner dans ses interactions avec les soignants. Puis, en fonction de sa maturité il va peu à peu s'autonomiser et devenir progressivement acteur de sa propre santé. Lors des séances d'ETP, des sessions adaptées aux capacités et aux préoccupations de la tranche d'âge de l'enfant sont à mettre en œuvre et à ajuster régulièrement ; on parle de reprises éducatives (55).

7.1.3. Adolescents et Jeunes Adultes

A l'adolescence, il est plus que jamais nécessaire d'intégrer le patient dans la prise de décisions. Bien qu'ils ne soient plus les interlocuteurs prioritaires des soignants, les parents conservent leurs responsabilités. Les enjeux de l'accompagnement des AJA sont de proposer une approche pluridisciplinaire adaptée aux particularités de cette tranche d'âge et tenant compte des modifications physiologiques, physiques, affectives et psycho-sociales qui ne manqueront pas d'avoir lieu en cours de prise en charge. Le rôle des soignants passe par une adaptation du discours pour mieux appréhender les éventuelles sources de conflits et permettre aux adolescents de vivre leur vie tout en veillant à leur sécurité (56).

7.1.4. Parents

Le soutien des parents est indispensable à chacune des étapes de l'acquisition de l'autonomie (57). Malgré eux, ils endossent une nouvelle responsabilité en devenant soignants de leur enfant. Le « passage de témoin » entre les professionnels et les parents s'avère nécessaire pour conserver une indépendance face à l'équipe médicale dans les activités du quotidien. Parfois lourde à porter, cette responsabilité nécessite un accompagnement de la part de l'équipe soignante et la prise de repères sur la répartition des rôles. Il faut éviter autant que possible une sur-responsabilisation de l'enfant ou au contraire une absence totale de participation de l'enfant à ses soins. Chaque enfant ayant un développement différent, les repères sont ajustés individuellement et continuellement réadaptés.

7.1.5. Difficultés rencontrées

Certains patients peuvent rencontrer des difficultés de plusieurs types : familiale, professionnelle, financière, sociale, psychologique... Il est essentiel de pouvoir les aiguiller dans le parcours de soins en les guidant vers des interlocuteurs dédiés : psychologues, assistantes sociales, diététicien(ne)s, groupes de parole, associations de patients, etc.

Une autre difficulté à laquelle peuvent être confrontés les équipes soignantes est la barrière de la langue ; afin de pouvoir délivrer des informations sur sa pathologie et son traitement à un patient non francophone, le recours à un interprète peut s'avérer nécessaire. En général présent lors de la consultation médicale, il est important d'y avoir recours pour les EP et les consultations paramédicales. En cas d'intégration du patient dans un programme d'ETP, la présence de l'interprète pendant les ateliers est requise.

En ayant connaissance au préalable des difficultés du patient, le pharmacien peut s'assurer de la présence de l'interprète lors de l'EP, contribuer à instaurer un climat de confiance et rendre l'activité pharmaceutique vraiment profitable.

7.2. Encadrement juridique des prescriptions pédiatriques

En 1937, le neurologue Edouard Claparède émet l'hypothèse que « l'enfant n'est pas un adulte en miniature, sa mentalité n'étant pas seulement quantitativement, mais [également] qualitativement différente de celle de l'adulte, si bien que l'enfant n'est pas seulement plus petit, il est aussi différent ». L'enfant possède des spécificités pharmacologiques inter- et intra-

individuelles ayant d'importantes répercussions sur l'utilisation des médicaments. Cependant, du fait de certaines contraintes éthiques et économiques, de nombreux médicaments sont peu voire pas du tout étudiés dans cette population.

Depuis 2007, la réglementation européenne relative aux médicaments pédiatriques a pour objectif d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments adaptés aux patients pédiatriques, améliorer l'information disponible sur leur bon usage et encadrer la recherche. En vue d'une future mise sur le marché d'un médicament à usage pédiatrique, les entreprises pharmaceutiques doivent soumettre au comité pédiatrique européen de l'EMA un plan d'investigation pédiatrique. Ce plan complet regroupant toutes les études précliniques et cliniques envisagées dans le développement de la molécule doit être validé par la Commission Européenne avant toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (58). Il faut distinguer les spécialités ayant une AMM chez l'adulte des spécialités avec AMM pédiatrique sans restriction d'âge, avec restriction d'âge ou pour une forme galénique, indication ou posologie spécifiques. Certains médicaments peuvent avoir reçu une AMM chez l'adulte mais être contre-indiqués chez l'enfant à cause d'une absence de données, d'une toxicité connue ou d'une inadaptation de leur forme galénique.

La problématique des AMM n'est toutefois pas spécifique à l'onco-hématologie pédiatrique. La majorité des médicaments sont mis sur le marché après des études réalisées chez l'adulte. Peu d'études sont disponibles chez l'enfant, surtout en oncologie du fait de la rareté des cancers, ce qui peut expliquer le recours très fréquent à des prescriptions hors AMM et un retard d'AMM dans cette population.

Il existe deux types de prescriptions hors AMM : la prescription « offlabel » qui correspond à une prescription en dehors du cadre de l'AMM, et la prescription « unlicensed » dans le cas d'un médicament n'ayant pas d'AMM en France. Bien que légales, ces pratiques engagent la responsabilité de tous les maillons de la chaîne avec un risque non négligeable de survenue d'événement indésirable (59).

7.2.1. Prescription « offlabel » ou *en dehors du cadre de l'AMM*

La prescription « offlabel » correspond à l'utilisation d'un médicament en dehors des termes définis dans son AMM. Il peut s'agir d'un âge, une posologie, une dose, une voie d'administration, une fréquence d'administration ou une indication non décrites dans le résumé

des caractéristiques du produit (RCPt). Le médicament peut aussi être contre-indiqué à l'utilisation dans cette population. Lors d'une prescription offlabel, le prescripteur doit s'appuyer sur des recommandations nationales ou internationales, motivées par des données probantes ou des publications scientifiques et le patient doit être informé de l'utilisation hors AMM du médicament.

Plusieurs études réalisées dans les Pays Baltes en 2011 ont mis en évidence que les nouveau-nés et les nourrissons sont les plus exposés aux prescriptions hors AMM, les trois facteurs les plus fréquents de prescriptions « off label » étant la dose ou la fréquence, l'âge et l'indication (60–62). En France, selon l'étude de Palmaro et *al.* en 2018 (63), 37,5% des prescriptions sont concernées et ce malgré de nombreuses initiatives mises en œuvre pour promouvoir l'utilisation rationnelle des médicaments chez les enfants. La prévalence de la prescription hors AMM dans la pratique pédiatrique ambulatoire reste élevée, en particulier chez les médecins généralistes.

7.2.2. Prescription « unlicensed » ou *sans AMM*

Une prescription « unlicensed » correspond à l'utilisation d'un médicament qui n'a pas d'AMM en France. Cette définition englobe les préparations magistrales et hospitalières, les médicaments importés et ceux soumis à accès dérogatoire.

7.2.2.1. Préparations magistrales et hospitalières

Les préparations magistrales et hospitalières sont définies aux Articles L. 5121-1- 1° et 2° du Code de la Santé Publique. Une préparation magistrale est une préparation réalisée extemporanément, préparée pour un patient bien déterminé en suivant une prescription médicale. Une préparation hospitalière est une préparation préparée à l'avance puis stockée jusqu'à réception d'une demande de délivrance. Elle est préparée selon une formule propre à l'établissement de santé et délivrée sur prescription médicale par la pharmacie hospitalière à des patients de l'hôpital.

La préparation de sirops, gélules ou sachets pédiatriques sont des actes pharmaceutiques réalisés par le pharmacien à partir d'une matière première à usage pharmaceutique (MPUP) ou d'une spécialité commerciale au sein d'un préparatoire. En l'absence de spécialité disponible

sur le marché, la réalisation d'une préparation à partir d'une MPUP est à privilégier pour répondre à l'absence de forme galénique ou de dosage adapté à la pédiatrie de certains principes actifs. L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique pour réaliser une préparation est envisageable uniquement après constitution d'un dossier de faisabilité.

Bien que prescrites par le médecin, le pharmacien est responsable de la qualité des préparations qu'il fabrique et dispense et de la pertinence de la prescription au vu des données actuelles de la science. En 2002, les Pays-Bas étaient le pays réalisant le plus de préparations magistrales au monde (près de 15% de plus que la moyenne mondiale), en faisant ainsi la première cause de prescription « unlicensed » (64).

7.2.2.2. Médicaments importés

Lorsqu'un médicament n'est disponible et autorisé qu'à l'étranger, il peut être importé en France dans le but de répondre à une situation exceptionnelle.

7.2.2.3. Autorisations d'accès précoce (AAP) et compassionnel (AAC)

Pour qu'un patient en situation d'impasse thérapeutique puisse utiliser un médicament qui n'est pas autorisé dans l'indication concernée, un dispositif d'accès dérogatoire est prévu. Les conditions à réunir pour bénéficier de ce dispositif sont décrites par l'ANSM : le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes, son efficacité et sa sécurité doivent être fortement présumées, il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée (65).

Les demandes d'AAP sont réalisées par le laboratoire auprès de la HAS. Chaque demande est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) qui contient la description du médicament, ses conditions de prescription et d'utilisation, des fiches de suivi du traitement et des fiches informatives à destination du patient. Le prescripteur doit respecter les conditions d'utilisation décrites dans le PUT. Il collecte et transmet au laboratoire les données cliniques relatives à son patient et déclare tous les effets indésirables et situations particulières survenant au cours de sa prise en charge. Ces données

sont régulièrement transmises à la HAS pour être évaluées (65). La demande d'AAP s'applique à des médicaments présumés innovants dans deux situations :

- AAP pré-AMM : lorsque le médicament n'a pas d'AMM dans l'indication considérée mais que l'entreprise pharmaceutique s'engage à en déposer la demande dans les deux ans à compter de l'octroi de l'AAP ;
- AAP post-AMM : lorsque le médicament a déjà une AMM dans l'indication considérée mais pas encore de prise en charge par l'Assurance Maladie. L'entreprise pharmaceutique s'engage à déposer rapidement une demande d'inscription sur les listes de médicaments remboursables.

Les demandes d'AAC sont effectuées par le médecin et le pharmacien directement auprès de l'ANSM, via la plateforme E-saturne. L'AAC concerne les médicaments qui ne sont pas destinés à être commercialisés dans l'indication concernée, qui n'ont pas de démarche de demande d'AMM prévue et pas de développement en cours (65). En France il existe deux types d'AAC :

- AAC nominative : à l'initiative d'un prescripteur hospitalier, pour un patient donné et pour un médicament n'ayant pas vocation à être commercialisé en France par l'entreprise pharmaceutique ;
- Cadre de prescription compassionnelle : à l'initiative de l'ANSM après un signalement porté par différents organismes, dans le but de sécuriser la prescription d'un médicament, non conforme à son AMM, visant à répondre aux besoins spéciaux des patients concernés.

L'AAC pré-précoce, considérée comme à mi-chemin entre l'AAP et l'AAC, consiste en l'octroi d'une autorisation pour des médicaments qui font l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade « très précoce ». Ces médicaments tendent vers une volonté d'obtenir une AMM car des essais cliniques sont en cours. Le laboratoire s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans les 12 mois à 18 mois.

Il existe différentes modalités de prise en charge des médicaments et dispositifs médicaux en France. Les médicaments disponibles en AAC et AAP sont automatiquement pris en charge à 100% dès l'obtention de l'autorisation et bénéficient d'un financement en sus des GHS, après codage par indication. Les dépenses relatives à ces médicaments sont transmises par les établissements de santé publics à l'aide de l'outil « FICHCOMP ATU ».

7.3. Pharmacocinétique du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent

Les différents phénomènes de maturation de l'enfant affectent les étapes d'absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) des médicaments. Chaque catégorie d'âge possède des caractéristiques physiologiques propres influençant la pharmacocinétique des médicaments (66).

7.3.1. Absorption

7.3.1.1. Per os

La fonction gastro-intestinale diffère selon l'âge du patient, ce qui peut influencer l'absorption de certains médicaments : la vitesse d'absorption intestinale est diminuée chez le nouveau-né (NN) et son temps de vidange gastrique atteint celui de l'adulte vers l'âge de 6 mois. Les systèmes de transport actifs et passifs ne sont pas totalement développés. La biodisponibilité et la vitesse de résorption intestinale peuvent en être influencées, ce qui conditionne la durée et l'intensité de l'effet thérapeutique : une réduction de la concentration maximale (C_{max}) et un retard du temps d'atteinte de la C_{max} sont à prévoir chez le nourrisson qui a une vitesse de résorption intestinale réduite.

Le potentiel hydrogène (pH) gastrique, neutre à la naissance, diminue lentement pour atteindre un gradient de 6-8 chez le nourrisson et finit par égaler celui de l'adulte vers la troisième année de vie ; en cause, la production d'acide chlorhydrique quasi-inexistante à la naissance. De la même manière, les NN et les enfants présentent une réduction de la sécrétion biliaire et une flore intestinale immature : l'évacuation gastrique est ralentie, le péristaltisme intestinal est faible et irrégulier.

7.3.1.2. Voie cutanée

La perméabilité de la peau est inversement proportionnelle à son épaisseur chez le prématuré et 100 à 1000 fois supérieure à celle de l'adulte. Le passage cutané est augmenté chez le NN car l'épiderme est très fin, voire inexistant. La perméabilité devient définitive après quinze jours de vie. Il existe un rapport élevé entre la surface cutanée et le poids chez l'enfant.

7.3.1.3. Voie rectale

La biodisponibilité d'un produit administré par voie rectale est similaire à celle de l'adulte, c'est-à-dire très variable. Elle est donc utilisée préférentiellement pour les médicaments à large index thérapeutique, à faible toxicité, en cas de vomissements ou dans certaines situations d'urgence comme l'administration d'un anticonvulsivant. Souvent utilisé en pédiatrie, le diazépam est résorbé plus rapidement et de façon plus complète par voie rectale que par voie intramusculaire.

7.3.1.4. Voie intramusculaire

La résorption des médicaments au niveau musculaire dépend du flux sanguin qui varie au cours de la maturation de l'enfant. La musculature chez le NN est peu développée et la vitesse de résorption des médicaments par cette voie est aléatoire et souvent réduite. Les substances difficilement hydrosolubles au pH physiologique risquent de cristalliser et de provoquer des nécroses musculaires. Le caractère douloureux de l'injection et le risque de blessure du nerf sciatique ou de rétractions musculaires conduisent à éviter la voie intramusculaire chez le jeune enfant à l'exception des vaccins pour lesquels cette voie reste recommandée.

7.3.1.5. Voie intraveineuse

Il n'y a pas de particularité pharmacocinétique en phase d'absorption lors de l'administration par voie intraveineuse chez l'enfant.

7.3.2. Distribution

La distribution des médicaments dépend essentiellement de leur volume de distribution, de leur répartition à travers les différents compartiments de l'organisme et de leur liaison aux protéines plasmatiques. Ces paramètres se modifient au cours du développement de l'enfant.

7.3.2.1. Compartiments hydriques et adipeux

Le pourcentage d'eau totale a la valeur la plus élevée à la naissance ; il représente 85% du volume total chez le prématuré et 75% chez le NN. Après un an de vie, il égale celui de l'adulte (60%).

Le pourcentage de graisse corporelle varie avec l'âge : représentant environ 15% du poids du NN, il atteint un pic à neuf mois de vie avant de diminuer progressivement pour atteindre 20% à dix ans puis 10-15% vers l'âge de vingt ans.

7.3.2.2. Liaison aux protéines plasmatiques et volume de distribution

Beaucoup de médicaments se lient à des protéines plasmatiques, principalement l'albumine, l'alpha-1 glycoprotéine acide et les lipoprotéines ; leur présence en plus faible quantité entraîne une plus grande distribution du médicament sous forme libre dans l'organisme. Les concentrations d'albumine et de protéines totales, faibles chez le NN, se rapprochent de celles de l'adulte au bout d'un an de vie. De la même manière, la bilirubine et les acides gras libres circulent en plus grandes concentrations et leur mise en compétition peut entraîner des ictères. La distribution des graisses et de l'eau influence la solubilité des médicaments. Ainsi, le volume de distribution va être augmenté pour les principes actifs hydrophiles chez le NN, et diminué pour les principes actifs lipophiles.

7.3.2.3. Perméabilité membranaire

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une interface sélective entre le sang et l'espace extracellulaire. Elle contribue au maintien de l'homéostasie cérébrale et à la protection du cerveau contre l'exposition aux agents étrangers, en contrôlant notamment la pénétration cérébrale des médicaments (67). Chez le NN et le nourrisson, la BHE est plus perméable que chez l'adulte ; en cause, une expression plus faible de la P-glycoprotéine et une plus importante densité des pores. Ceci entraîne une augmentation de l'exposition à certains médicaments et un risque de toxicité accru dans cette population.

7.3.3. Métabolisme hépatique

De nombreux facteurs expliquent la variabilité du métabolisme des médicaments et l'âge en est un facteur majeur : l'immaturation métabolique des NN évolue graduellement au cours de

la croissance. Le lieu privilégié de métabolisation est le foie, riche en enzymes. La métabolisation a lieu dans les hépatocytes et est médiée par deux types d'enzymes.

7.3.3.1. Les enzymes d'oxydation

Aussi appelées enzymes de phase I, il s'agit principalement des cytochromes P450 (CYP) ou de la NADPH cytochrome réductase situés dans le réticulum endoplasmique qui vont aboutir à la formation de métabolites hydrosolubles. Ces métabolites vont permettre le passage membranaire grâce à la fixation de groupements fonctionnels de type hydroxyles, amines ou carboxyles.

Le CYP3A4 est le principal CYP chez l'humain ; représentant un tiers du bagage enzymatique de l'adulte, il apparaît en petite quantité à la naissance puis augmente continuellement jusqu'à atteindre à un an de vie 50% de l'expression maximale de l'adulte. Il est surexprimé chez l'enfant et le jeune adolescent. Certaines molécules ont des capacités d'induction ou d'inhibition enzymatique, pouvant augmenter ou diminuer la synthèse des cytochromes P450 et amplifier ou atténuer l'activité enzymatique. Pour certains médicaments fortement métabolisés par le CYP3A4, il est nécessaire de calculer les doses en mg/kg pendant cette période pour atteindre les mêmes concentrations plasmatiques que l'adulte (68).

7.3.3.2. Les enzymes de conjugaison

Aussi appelées enzymes de phase II, ce sont principalement les glutathion-S-transférases (GST), les N-acétyl-transférases et les uridine-5'-diphospho-glucuronyltransférases (UGT). A travers les étapes de glucuronoconjugaison et sulfoconjugaison, elles permettent la réaction avec les métabolites issus de la phase I par fixation de groupements fonctionnels pour obtenir la formation de métabolites conjugués hydrosolubles éliminés dans les urines ou la bile.

A la naissance les UGT sont immatures mais ont un développement extrêmement rapide ; leur activité est variable, faible à l'âge de deux ans puis, selon les isoformes elle s'élève chez les adolescents (69). L'activité de certains isoformes de GST est détectable *in utero* et devient équivalente à celle de l'adulte à un an de vie. À l'inverse, l'isoforme P1 voit son activité diminuer *in utero* pour devenir indétectable à l'âge adulte (70).

Après avoir subi les réactions de phase I et II, le principe actif est dirigé vers la bile ou la circulation systémique par diffusion ou transport actif pour être éliminé.

7.3.4. Élimination

L'excrétion d'un médicament ou de ses métabolites est majoritairement réalisée par le foie ou les reins et dépend de plusieurs paramètres. Le flux plasmatique rénal est faible à la naissance, tout comme le taux de filtration glomérulaire qui atteint celui de l'adulte vers six mois de vie. La sécrétion tubulaire, le taux de filtration glomérulaire, la liaison aux protéines plasmatiques et le débit sanguin rénal sont modifiés par rapport à ceux de l'adulte, notamment au cours des deux premières années de vie du patient (66).

L'immaturation de la fonction rénale à la naissance et le risque d'accumulation de certains médicaments par diminution de leur excrétion impliquent une surveillance rapprochée. Un espacement des intervalles entre les doses ou une dose plus faible peuvent être préconisés avant l'âge d'un an. Paradoxalement, chez le nourrisson de plus d'un an, la maturation enzymatique et la part plus importante du poids des organes d'élimination conduisent à une augmentation de la clairance et risquent d'entraîner des concentrations plasmatiques plus faibles que chez l'adulte. Il est alors nécessaire d'augmenter la dose de certains médicaments. Le NN et le nourrisson nécessitent un apport hydrique très important, près de sept fois la consommation de l'adulte pour faire face à la déshydratation. Cette population de patients est considérée comme à risque à cause d'une surface cutanée très importante, des pertes extrarénales élevées et des capacités de concentration rénales médiocres.

7.4. Risques médicamenteux et analyse pharmaceutique en pédiatrie

Le risque concerne tous les acteurs de soins et est présent durant tout le circuit, de la prescription du médicament à son administration (71).

Entre 2018 et 2019, 14 millions d'enfants ont eu au moins une prescription en France, avec au total plus de 117 millions de prescriptions pédiatriques. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune et donc fragile (72).

L'analyse pharmaceutique (AP) comprend l'analyse réglementaire et pharmacologique de la prescription et fait partie intégrante de la dispensation de chacun des médicaments. Lors de l'analyse, le pharmacien peut être amené à réaliser une intervention pharmaceutique (IP) qui consiste en une proposition de modification de la prise en charge thérapeutique du patient (30) selon différents aspects : arrêt, ajout ou substitution d'un médicament, adaptation posologique, optimisation des modalités d'administration, suivi thérapeutique, etc. L'IP doit être tracée dans le dossier du patient.

7.4.1. Analyse réglementaire

La prescription médicale doit comporter la date de rédaction de l'ordonnance et la signature du prescripteur ainsi que certains éléments d'identification (73) :

- nom, qualité et numéro RPPS du prescripteur ;
- nom, prénom, âge, sexe, poids et taille du patient.

Depuis le 1^{er} janvier 2015, le médecin est dans l'obligation de prescrire en utilisant la dénomination commune internationale (DCI) du médicament. Il indique le dosage, la posologie et la forme pharmaceutique du médicament ainsi que la durée de traitement souhaitée. S'il s'agit d'une préparation, il en détaille la formule. En cas de traitement sur plusieurs mois, il indique un nombre de renouvellements sur l'ordonnance. Généralement, la prescription est renouvelable tous les mois voire tous les trois mois, avec une durée de validité totale d'un an. La durée maximale de la prescription peut être limitée dans certains cas et avec certaines molécules, notamment lors des prescriptions de traitements nécessitant un suivi biologique rapproché.

Le choix de l'ordonnance est codifié : ordonnance classique pour la prise en charge de troubles aigus, sécurisée pour la prescription de médicaments stupéfiants et assimilés, bizonne pour les patients atteints d'une affection de longue durée et ordonnance de médicament ou de produits et prestations d'exception pour la prescription des médicaments dits « d'exception ».

Dans le cas particulier des prescriptions de préparations magistrales ou officinales, il est nécessaire de mentionner sur l'ordonnance qu'il s'agit d'une « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » pour permettre sa facturation auprès de l'Assurance Maladie. Quatre critères entrent en compte dans la prise en charge des préparations magistrales et officinales : l'objectif thérapeutique, excluant ainsi les préparations à visée

cosmétologique, diététique ou d'hygiène ; l'efficacité thérapeutique ; l'absence de spécialités ou produits équivalents et l'inscription des matières premières à la pharmacopée (74).

La réduction des risques liés à la prescription passe par l'informatisation de la prescription, une interdiction de la retranscription manuscrite, le suivi de protocoles écrits et validés, la formation des prescripteurs et des conditions de travail adéquates en limitant au maximum l'interruption de tâche.

7.4.2. Analyse pharmacologique

7.4.2.1. Formes galéniques utilisées en pédiatrie

En pédiatrie, une formulation galénique adaptée à l'âge, au poids et à l'état physiologique du patient est recherchée. Elle doit être capable de faciliter l'adaptation de posologie, délivrer une dose de façon précise et être administrée à la population pédiatrique de façon sûre.

L'ANSM indique que les formes pharmaceutiques les plus adaptées pour les enfants de moins de six ans sont les formes liquides, les sachets, les comprimés effervescents et les gouttes buvables, à condition de pouvoir adapter la dose de médicament en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant. Les différentes formes présentent des avantages et inconvénients à prendre en compte dès la prescription, décrits dans le tableau 6 (75). A partir de six ans, les comprimés ou les gélules permettent la prise d'une dose définie.

Dans certains cas et en l'absence d'interaction avec l'alimentation, le médicament peut être mélangé à de la nourriture ou à une boisson pour faciliter la prise.

	Avantages	Inconvénients
Solution buvable	Adaptation facile de la dose au poids Administration facile Biodisponibilité optimale	Nécessite un principe actif soluble ou une technique de solubilisation Stabilité physico-chimique Stabilité microbiologique Goût

<p>Suspension buvable</p>	<p>Adaptation facile de la dose au poids Stabilité physico-chimique du principe actif généralement meilleure que pour les solutions Pas besoin de solubiliser le produit Goût généralement meilleur que pour les solutions</p>	<p>Stabilité galénique nécessitant une formulation parfois plus complexe Redispersions/risque de sédimentation ou « caking » Stabilité microbiologique</p>
<p>Poudres pour administration orale</p>	<p>Simplicité de fabrication Pas besoin de solubiliser le produit Goût généralement meilleur que pour les solutions Stabilité physico-chimique généralement meilleure que pour les solutions Stabilité microbiologique</p>	<p>Pas d'adaptation de dose au poids possible (fabrication du bon dosage) Administration plus complexe, peut nécessiter un vecteur alimentaire Interactions alimentaires ?</p>

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des formes galéniques orales adaptées à la pédiatrie (75)

L'administration de médicaments ne faisant pas l'objet d'une AMM pédiatrique est pourvoyeuse de risques à plusieurs niveaux et nécessite une interprétation pharmacodynamique, pharmacocinétique et galénique. En cas d'utilisation de formes orales n'ayant d'AMM que chez l'adulte, plusieurs critères doivent être vérifiés par le prescripteur.

Une considération de la galénique s'impose : la formulation peut contenir des excipients, colorants, arômes et conservateurs inadaptés pour l'enfant. L'écrasement du comprimé ou l'ouverture de la gélule constituent des pratiques hors AMM et peuvent exposer à un risque d'altération des propriétés pharmacodynamiques du principe actif. L'imprécision de la dose administrée lors du coupage peut avoir des répercussions sur la dose exacte reçue par le patient. En cas d'utilisation de formes liquides non orales (par exemple une solution pour perfusion intraveineuse), des critères supplémentaires sont à vérifier : osmolarité, pH, excipients, goût adapté ou non à la voie orale, toxicité du principe actif sur les muqueuses. Le volume à administrer doit être compatible avec le volume toléré selon les âges et pas trop faible, au risque de rendre le prélèvement difficile. Les données de biodisponibilité par voie orale doivent montrer que le principe actif peut être absorbé par voie digestive. Si ce type d'administration est à risque d'erreur potentiellement grave lors de l'administration par les parents, il est nécessaire de trouver une alternative thérapeutique pour la sortie d'hospitalisation. La stabilité

du médicament ayant subi une modification physique ou un changement de voie d'administration doit être vérifiée systématiquement.

Concernant l'administration d'un médicament par voie respiratoire, l'élément déterminant à l'utilisation d'un aérosol dosé pressurisé auto-déclenché ou d'une chambre d'inhalation est la coordination mains-poumons de l'enfant. Chez l'enfant de moins de six ans qui ne possède pas cette coordination, la chambre d'inhalation est une alternative pour permettre une bonne diffusion des particules au niveau pulmonaire. Chez l'enfant plus âgé, les systèmes avec poudres et sans gaz propulseur sont en général utilisables. Les modalités techniques et d'entretien des différents dispositifs doivent être expliquées aux familles lors de la dispensation ou à l'occasion d'un EP dédié (76).

7.4.2.2. Toxicité des excipients, colorants, conservateurs et arômes

L'évaluation de la toxicité des excipients est très peu présente en pédiatrie du fait d'une idée reçue encore ancrée dans les pratiques : l'inertie des excipients. Une étude réalisée en Europe en 2014 (77) s'est intéressée aux facteurs de risque d'exposition à huit excipients potentiellement nocifs pour les NN : parabènes, polysorbate 80, propylène glycol, benzoates, saccharine sodique, sorbitol, éthanol et chlorure de benzalkonium. Les différences régionales dans l'administration des excipients ont suggéré que des produits alternatifs sont disponibles et à privilégier pour limiter les effets indésirables liés à certains excipients nocifs. Une étude supplémentaire réalisée en Lettonie en 2016 (78) a montré qu'une alternative aux excipients précités n'est possible que dans 30 % des cas, rendant nécessaire la formation des prescripteurs hospitaliers concernant les excipients utilisés dans les médicaments et leurs effets indésirables.

Les colorants sont fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité et doivent être évités lorsqu'ils ne sont pas nécessaires ; les colorants azoïques par exemple, ont des propriétés allergisantes. Certains colorants d'origine naturelle sont utilisés lors de la préparation de gélules pour assurer l'homogénéité du mélange entre le principe actif et le(s) excipient(s) : c'est le cas de la riboflavine ou vitamine B2, très utilisée en pédiatrie car moins allergisante que le rouge carmin issu de la cochenille.

Les conservateurs sont utilisés pour inhiber le développement des micro-organismes. Ils sont répartis en deux groupes :

- les conservateurs issus de substances minérales : chlorure de phosphate, nitrates et nitrites, sulfites, anhydride carbonique, etc ;
- les conservateurs issus de substances organiques : acide sorbique et sorbates, acide benzoïque et benzoates, acide formique (E236), acide acétique (E260) et acide propionique.

Quelle que soit leur nature, un numéro d'identification conventionnel E2XX est attribué aux conservateurs. Pour conserver les formes orales liquides, il est aussi possible de jouer sur l'« eau libre » disponible pour la croissance bactérienne par ajout d'agents osmotiques ou modification des substances nutritives, de la température de conservation et du pH.

L'utilisation d'arômes peut permettre d'améliorer l'observance lors de l'administration d'un médicament au goût désagréable. Certains composés ont montré des propriétés masquantes d'amertume : vanilline, acide glycyrrhizique, sucralose (édulcorant E955, Pharmacopée Européenne), glutamate (additif E621, Pharmacopée Européenne). Plusieurs actions sont possibles pour travailler le goût : en jouant sur la substance active (complexation avec les cyclodextrines, micro-enrobage), sur les récepteurs sensoriels (exacerbation du sucré, antagonisation de l'amertume) ou sur l'interprétation neurosensorielle (colorant orange : arôme orange pour faire penser à une orange) (75).

La quantité de solvant (éthanol, propylène-glycol...) doit être contrôlée (79). La présence d'alcool est limitée par la FDA (Food and Drug Administration) selon l'âge : < 0,5% pour les enfants de moins de six ans à cause du risque d'effets neurologiques, dépression respiratoire et convulsions plus prononcé chez cette population (80).

La qualité de l'arôme est vérifiable avec les certificats d'analyse physicochimiques et microbiologiques qui renseignent sur sa pureté. Dans l'idéal il faut vérifier la matière première selon la monographie de la Pharmacopée Européenne.

7.4.2.3. Erreur de dose et adaptation de dose

L'erreur de facteur 10 est l'erreur la plus fréquente en pédiatrie (81). Elle est le plus souvent liée à une perte de la notion d'ordre de grandeur, les doses étant couramment prescrites en mg/kg ou en mg/m² selon l'âge et le protocole. Une administration de 10 mL au lieu de 1 mL peut passer inaperçue chez l'enfant et avoir de graves conséquences cliniques alors qu'elle

aurait été repérée chez un adulte. Cette erreur peut survenir à toutes les étapes du circuit, de la prescription à l'administration. A l'hôpital, les systèmes de mesure et les équipements doivent être standardisés et programmés de la même manière dans les différents services pédiatriques (ex : pompe à perfusion, pousse seringue électrique).

Le concept d'intensité de dose correspond en cancérologie à la relation entre la dose utilisée et l'effet antitumoral atteint (82). Si les chimiothérapies sont souvent utilisées à la dose maximale tolérée pour en maximiser l'effet thérapeutique, ce concept n'est pas dénué d'effets toxiques. La dose est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle pour les médicaments utilisés dans l'allogreffe pédiatrique. Chez les nourrissons de moins d'un an de vie, une moins bonne tolérance à certaines molécules est à redouter de par l'immaturation des fonctions métaboliques hépatiques, la réduction de la concentration et de l'affinité de l'albumine et l'augmentation de la proportion d'eau dans l'organisme. La dose est donc prescrite en fonction du poids du nourrisson avec une vigilance toute particulière en cas d'obésité infantile.

La majorité des formes orales liquides en France sont disponibles avec des seringues doseuses ou des cuillères-mesures, d'utilisation simple pour les professionnels de santé et les parents (81). Une source d'erreur peut être l'utilisation d'un autre dispositif d'administration que celui prévu par l'AMM et présent dans la boîte du médicament. Les seringues doseuses et les cuillères-mesures ne sont jamais interchangeables d'une spécialité à une autre.

7.4.2.4. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

L'un des risques majeurs en pédiatrie résulte des différents phénomènes de maturation de l'enfant qui vont affecter les étapes ADME et entraîner un risque de surdosage ou de sous-dosage en principe actif. La physiologie du patient peut aussi nécessiter une adaptation de certains médicaments en regard de ses fonctions rénales et hépatiques.

La prévention de la néphrotoxicité en pédiatrie passe par la recherche de facteurs de risque : longues durées de prescription d'un traitement néphrotoxique, exposition à plusieurs médicaments néphrotoxiques, déshydratation associée, concentrations sanguines supra-thérapeutiques de certains médicaments. De nombreuses classes thérapeutiques exposent à une

toxicité rénale. Les patients les plus à risque sont ceux atteints de maladies rénales ou d'antécédents d'insuffisance rénale aiguë (IRA), mucoviscidose, obésité, dénutrition et les transplantés d'organe ou allogreffés de CSH. Chez ces derniers, une surveillance clinico-biologique est réalisée en hospitalisation : pesée quotidienne, suivi de la diurèse et des taux sériques des médicaments, bilan hydrique et urinaire, etc. Une consultation en néphrologie pédiatrique peut être proposée en cas d'IRA ou de valeurs de créatinine anormales. Devant des taux sanguins anormaux du médicament néphrotoxique, une adaptation posologique est à prévoir ainsi qu'un suivi rapproché de la créatininémie voire un changement de molécule. Une consultation de pharmacologie peut être proposée à cette occasion. Lors de l'utilisation de comprimés effervescents chez les enfants insuffisants rénaux, les apports en sodium et en potassium sont à contrôler.

Si la néphrotoxicité en pédiatrie concerne surtout les médicaments, il est important de connaître d'autres types de néphrotoxicité non médicamenteux, pouvant atteindre tous les compartiments fonctionnels du rein. La nécrose tubulaire aiguë est le mécanisme le plus fréquemment observé (83).

Le foie jouant un rôle central dans le métabolisme des médicaments, l'insuffisance hépatocellulaire va s'accompagner de répercussions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Chez les patients présentant une défaillance hépatique, la diminution de l'albumine plasmatique et de l'alpha-1 glycoprotéine acide induit une augmentation de la fraction libre des médicaments : une grande prudence s'impose alors dans l'introduction d'un nouveau médicament. Sur le plan biologique, les mesures du taux de prothrombine et du facteur V permettent d'évaluer les capacités de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation. La réalisation de dosages plasmatiques peut conduire à une adaptation des doses, après évaluation de la clairance hépatique (84).

Une attention particulière est à porter aux médicaments qui sont transformés en métabolites pharmacologiquement actifs. Les facteurs de risque pouvant conduire à une hépatite médicamenteuse concernent plutôt l'adulte : grossesse et consommation d'alcool.

7.5. Observance et adhésion thérapeutique en pédiatrie

L'observance est un prérequis à la réussite de la prise en charge thérapeutique. Elle est définie par l'Académie Nationale de Médecine comme la « manière qu'a une personne de se conformer aux prescriptions médicales ou aux règles d'un programme thérapeutique » (85).

Une mauvaise observance peut survenir à tout âge et peut être prévenue par la détection de certains facteurs de risque :

- mauvaise compréhension des modalités de prise ;
- administration difficile à mettre en œuvre à cause d'une forme galénique non adaptée ;
- administration douloureuse ou difficile (mauvais goût) ;
- longue durée de traitement ;
- schémas de prise complexes nécessitent des administrations la nuit ou en journée pendant l'école ;
- coût du produit : reste à charge pour le patient voire absence totale de remboursement.

Une mauvaise tolérance au traitement ou l'apparition d'effets indésirables précoces peuvent également mettre en péril l'adhésion thérapeutique.

Pour minimiser la non-observance, les professionnels de santé peuvent prendre certaines mesures :

- auprès du patient et de son entourage : vérifier l'accord et la bonne compréhension du diagnostic et de la stratégie thérapeutique initiée, guider vers des sources d'informations fiables et transmettre des informations écrites et orales dans une langue maîtrisée.
- à l'école : l'enfant et l'adolescent peuvent être confrontés au regard de leurs camarades et refuser de prendre des médicaments si cela les oblige à interrompre une activité de groupe ou qu'ils se sentent mis à l'écart. Si le traitement est pris en autonomie, il est nécessaire d'accompagner et d'encourager les enfants à communiquer sur leurs difficultés et leurs besoins. Les protocoles doivent être adaptés autant que possible à l'emploi du temps du patient.
- à l'occasion des consultations de suivi : la tenue d'un journal de bord des symptômes ou des effets indésirables attribuables au(x) médicament(s) et le remplissage d'un plan de prise quotidien peuvent faire gagner le patient en autonomie. Si des modifications du mode de vie sont nécessaires, elles doivent être introduites progressivement et les objectifs recherchés doivent être réalistes pour ne pas décourager le patient.

Enfin, il est nécessaire de faire le point avec les parents sur les médicaments disponibles à la maison et l'utilisation qu'ils en font au quotidien. Le but est d'éviter l'administration multiple d'un même médicament présent sous différents noms commerciaux ou l'utilisation du mauvais dispositif d'administration. Il faut rappeler que l'automédication expose à des risques

de surdosage et de toxicité importants, et que les thérapies complémentaires ne peuvent être utilisées en toute sécurité qu'après une analyse pharmaceutique approfondie.

III. Parcours de soins du patient allogreffé

L'allogreffe de CSH s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité importantes, secondaires notamment à la toxicité du conditionnement et à certaines complications post-greffe (GVH, déficit immunitaire, cystite hémorragique, etc.) L'incidence et la gravité de ces complications dépendent à la fois de paramètres propres au receveur : âge, type d'hémopathie, et des modalités de la greffe : type de conditionnement, compatibilité HLA entre donneur et receveur, type de greffon, prévention des complications (86).

Différentes étapes vont se succéder dans le parcours de soins du patient dès lors qu'il est décidé de réaliser une allogreffe de CSH :

- Dispositif d'annonce
- Bilan pré-greffe
- Conditionnement
- Prélèvement chez le donneur
- Greffe
- Aplasie et reconstitution de la moelle
- Suivi post-greffe

1. Dispositif d'annonce

Le dispositif d'annonce est obligatoire dans la pratique de la cancérologie depuis le premier Plan Cancer (87). Bien que l'allogreffe de CSH ne soit pas réalisée que chez des patients atteints d'hémopathies malignes, le dispositif est toujours le même et doit permettre au patient de bénéficier d'une prise en charge de qualité dès l'annonce de sa maladie. La mise en place du dispositif d'annonce comprend plusieurs étapes :

- Le temps médical : après une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce de la suspicion de cancer puis confirmation du diagnostic, le dossier du patient est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour définir une stratégie

thérapeutique. Celle-ci est ensuite exposée au patient, acceptée et rédigée sous la forme d'un programme personnalisé de soins (PPS).

La SFGM-TC et la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant ont mis en place une RCP nationale de greffe pédiatrique qui se réunit mensuellement. Une RCP internationale de greffe pour les patients atteints de drépanocytose se réunit de façon bimestrielle et est coordonnée par deux médecins de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

- Le temps d'accompagnement soignant : il permet d'orienter le patient vers d'autres professionnels (service social, aide psychologique) et de l'informer de l'existence des groupes d'information et associations de patients. Assuré dans la plupart des cas par un(e) IDE, ce moment de partage et d'écoute est inclus dans le planning du patient sous la forme d'un temps de consultation paramédicale, en général à la suite de la consultation médicale.
- L'accès du patient à des soins de support : définis par l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie », leur objectif est d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients et leurs proches, en prenant en compte la diversité de leurs besoins à travers la gestion de la douleur, le support diététique et nutritionnel, l'appui psychologique et le soutien au niveau social, familial et professionnel.
- Le lien ville-hôpital : la coordination entre le MT et l'équipe hospitalière est essentielle. Pour le patient, le MT représente le professionnel de santé de proximité par excellence et doit être associé très tôt au parcours de soins. Il est destinataire de tous les courriers médicaux et des résultats des examens complémentaires réalisés à l'hôpital. Il est informé des choix de prise en charge de son patient : inclusion dans un essai clinique, accès à une thérapie innovante, entrée et sortie d'un programme d'ETP, etc.

Toutes ces étapes constituent des critères opposables de prise en charge avec une obligation de résultat et la mise à disposition de recours pour en obtenir la mise en œuvre.

2. Bilan pré-greffe

Le bilan de faisabilité préalable à la greffe est réalisé trois à quatre semaines avant l'intervention. Il consiste en un entretien avec un professionnel de santé associé à un ensemble

de bilans médicaux détaillés dans le tableau 7 permettant d'évaluer si le patient pourra supporter toute la procédure de greffe. Il tient compte de plusieurs paramètres parmi lesquels l'état général du patient, son âge, le stade de sa maladie et l'existence ou non de comorbidités. Le calcul du score de Sorrow, indice de comorbidité spécifique à la transplantation de CSH (hematopoietic cell transplantation comorbidity index) a été développé pour permettre l'évaluation des risques pré-greffe par identification des comorbidités pertinentes dans la population de greffés (88). Cet indice permet de prédire la mortalité sans rechute en classant le patient dans un groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé.

L'état de santé du receveur doit être assez bon pour permettre la greffe. Des résultats anormaux peuvent faire modifier certaines modalités de la greffe telles que le conditionnement et la préparation du greffon. La collecte des données de référence permet une comparaison avec les résultats d'exams qui seront réalisés après la greffe, l'idée étant d'avoir une « photographie » du bilan pré-greffe pour mieux en cerner les futures modifications. Le donneur fait aussi l'objet d'un bilan pré-greffe, pour vérifier que le don ne lui fait pas courir de risque.

Tableau 7 : Bilans réalisés en pré-greffe

Type de bilan	Examens réalisés
Bilan hématologique	Groupe sanguin Phénotypage érythrocytaire Typage HLA
Bilan infectieux	Sérologies et PCR virales Antigénémies Toxoplasmose Antigénémies Aspergillus, Candida et Cryptocoque PCR Mucor/Rhizopus sp., Lichtheimia sp., Rhizomucor sp.
Bilan neurologique	IRM cérébrale
Bilan rénal	Clairance de la créatinine
Bilan cardio-pulmonaire	ETT, TDM thoracique, EFR
Bilan ORL	Panoramique dentaire, bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie
Recueil de données générales	Remplissage du formulaire de la personne de confiance, vérification de la voie veineuse centrale,

	calcul des indices de comorbidités et scores de performance du patient, etc.
--	--

3. Conditionnement

Le conditionnement désigne l'administration de chimiothérapie à forte dose associée ou non à un sérum anti-lymphocytaire (SAL) et une ICT pour « libérer de la place » dans la niche hématopoïétique, permettre la prise de greffe et lutter contre son rejet. Les fortes doses utilisées peuvent entraîner des aplasies prolongées qui, sans l'administration consécutive du greffon, mènent à une aplasie médullaire irréversible. Différents types de conditionnement sont actuellement utilisés dans l'allogreffe de CSH (90).

3.1. Myéloablatif ou standard

Le conditionnement standard est le conditionnement myéloablatif (MA). Cette technique immunosuppressive et myélotoxique a un double objectif : permettre une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet et éradiquer les CSH du patient avant la greffe. Sa toxicité et sa morbidité sont très importantes ce qui explique que son utilisation soit réservée aux patients en bon état général, à savoir des patients jeunes (moins de 50 ans), sans comorbidités et n'ayant pas encore été greffés. Les molécules couramment employées dans le conditionnement standard sont le busulfan 4,8mg/kg et le cyclophosphamide 50mg/kg pendant 3 à 5 jours. Chez les patients atteints d'hémoglobinopathies, le risque de rejet est important et prévenu par l'ajout de SAL dans le conditionnement.

3.2. Intensité réduite

Le conditionnement d'intensité réduite (RIC) réside dans l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et de chimiothérapie à doses partiellement myéloablatives ou de faibles doses d'ICT. Il entraîne une cytopénie de durée variable et généralement réversible. L'intensité myéloablatif étant plus faible, elle est compatible avec une reconstitution hématologique autologue en l'absence de support cellulaire. En 2011, C. Paillard *et al.* (89) définissent le RIC par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants : dose totale de busulfan < 9mg/kg, dose de melphalan < 140 mg/m², dose de thiotépa < 10mg/kg, ICT de 2 Grays maximum et la présence d'un analogue purique et/ou du SAL. Différents schémas

thérapeutiques sont réalisés avec la fludarabine associée au melphalan ou au busulfan, de faibles doses d'ICT ou du thiotépa. Globalement, la dose de chimiothérapie ou d'ICT est réduite de 30% par rapport au conditionnement myéloablatif.

La notion de conditionnement myéloablatif « à toxicité réduite » est récente. Cette technique plutôt utilisée dans les greffes alternatives repose sur l'utilisation de doses myéloablatives d'alkylants tels que le busulfan ou le tréosulfan en association à un analogue purique (principalement la fludarabine), permettant de délivrer des doses myéloablatives en maintenant un profil de tolérance comparable aux RIC. Dans cette situation, le SAL est systématiquement ajouté au conditionnement.

3.3. Non myéloablatif

Le conditionnement non myéloablatif (NMA) entraîne une cytopénie minimale qui lui vaut d'être utilisée chez des patients plus âgés, en moins bon état général ou présentant des comorbidités. L'effet recherché est avant tout immunosuppresseur pour éviter le rejet : l'effet antileucémique du greffon (Graft versus Leukemia, GVL) médié par les lymphocytes T et NK alloréactifs du greffon est recherché pour assurer l'élimination des éventuelles cellules malignes résiduelles du patient.

Ce conditionnement est à l'origine de l'augmentation du nombre des transplantations de CSH depuis dix ans. Moins lourd donc moins toxique, ce schéma peut comprendre une ICT à faible dose, de la fludarabine et du cyclophosphamide ou de la cytarabine.

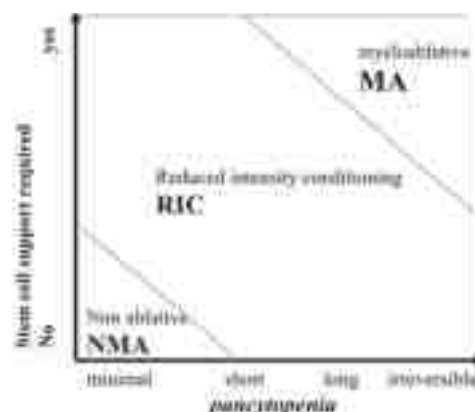


Figure 9 : Conditionnement de greffe, pancytémie et support de greffe (90)

La figure 9 représente, en fonction du conditionnement utilisé, le risque de pancytémie associée et la nécessité ou non d'un support de greffe (90). Tous les conditionnements ont en

commun l'utilisation de puissants immunosuppresseurs associés à la chimiothérapie ou l'ICT dans le but d'établir un chimérisme lymphocytaire complet.

La toxicité des différents schémas de conditionnement est étroitement liée aux molécules utilisées et à leur dose. La figure 10 identifie la toxicité et l'intensité associées aux différents schémas de conditionnement (89).

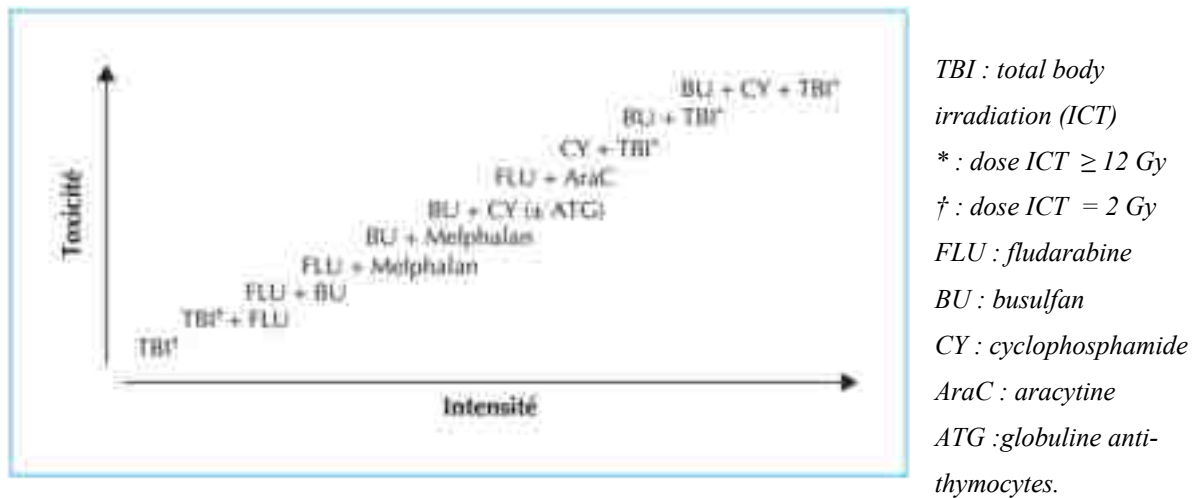


Figure 10 : Schémas de conditionnement, intensité et toxicité (89)

Le schéma standard myéloablatif associant busulfan, cyclophosphamide et ICT de dose supérieure à 12 Grays est actuellement considéré comme le plus intense et le plus toxique. Le conditionnement va induire chez le receveur un déficit immunitaire cellulaire et humoral transitoire de quelques mois pouvant être responsable de complications infectieuses opportunistes virales, fongiques, bactériennes, voire parasitaires.

4. Prélèvement chez le donneur et administration au receveur

Si la greffe est réalisée à partir de CSP, elle nécessite au préalable d'administrer du G-CSF au donneur à la posologie recommandée de 10 µg/kg par jour en une ou deux administrations quotidiennes. Cette étape de mobilisation permet aux CSH de la MO d'être libérées dans la circulation sanguine. Si la mobilisation se révèle insuffisante, un antagoniste réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4 est ajouté. Une dose de plérixafor (MOZOBIL®) en injection sous-cutanée de 0,24 mg/kg en administration biquotidienne est appliquée par certains centres et permet un recueil en une seule cytophérèse, mais avec des effets secondaires plus importants (91).

Si la greffe est réalisée à partir de MO, le donneur est hospitalisé une journée et le prélèvement effectué sous anesthésie générale. La technique consiste le plus souvent en une ponction de MO au niveau des crêtes iliaques postérieures. La procédure prend une quinzaine de minutes et ne provoque aucune lésion osseuse. Bien que réalisée sous anesthésie, elle peut occasionner une gêne voire une douleur modérée lors de l'aspiration.

Lors de l'administration au receveur, la réception et la procédure de double vérification des documents peuvent être effectuées par des IDE et comprennent l'identité du receveur, le type de greffon, la température de conservation, la concordance entre donneur et receveur, la date et l'heure de péremption du greffon et la compatibilité ABO (92). La richesse du greffon en cellules nucléées (CNT) et cellules CD34+ est aussi mentionnée dans les documents de liaison.

5. Prise de greffe et période d'aplasie

La prise de greffe a un délai de survenue variable selon le type de cellules employées et est essentielle pour garantir la reconstitution de l'hématopoïèse. Différents facteurs de risque de non-prise de greffe primaire (absence de prise initiale des CSH du donneur) ou secondaire (perte du chimérisme du donneur sur un greffon ayant précédemment pris) ont pu être identifiés, dont une maladie progressive ou réfractaire, une splénomégalie ou la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (figure 11).

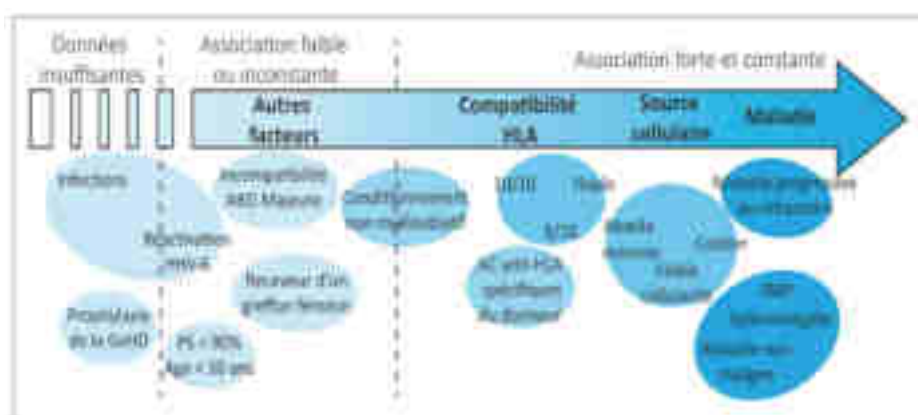


Figure d'illustration des facteurs associés à la non-prise de greffe (il ne s'agit pas d'un classement hiérarchique des différents facteurs). GvHD : Graft-versus-host disease ; PS : performans status ; SMP : syndrome myéloprolifératif.

Figure 11 : Facteurs associés à la non-prise de greffe (93)

L'incidence globale de la non-prise de greffe est estimée à 5,5 %. Le dysfonctionnement du greffon survient quant à lui dans 5 à 30 % des cas et dépend majoritairement de la source de CSH employée, de la compatibilité HLA et de la malignité de la pathologie (93).

Les concentrations de cellules CD34+ et de CNT sont des facteurs essentiels pour la prise de greffe (94) et dépendent étroitement de la source de CSH employée. La prise de greffe est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 500/mm³ pendant trois jours consécutifs.

Avec les cellules issues de la MO qui contiennent peu de lymphocytes T, la sortie des neutrophiles survient vers les 21 jours après l'intervention. Ce type de greffon est très utilisé en pédiatrie car moins de GVH chroniques (GVHc) ont été décrites lors de son utilisation.

La greffe de CSP entraîne généralement une prise de greffe au bout de 14 jours avec une concentration dix fois supérieure en lymphocytes T mais un risque de GVHc plus important. En contrepartie, un meilleur effet GVL permet un nombre moindre de rechute en général. Chez ces patients, une dose élevée de CNT a été associée à une amélioration de la survie globale (SG) et à une diminution des rechutes. Lorsque le taux de CD34+ était élevé, ces mêmes patients présentaient une SG plus faible et un taux de rechute plus élevé mais une prise de greffe plus rapide (95).

Dans la greffe de SC, la prise de greffe est effective plus tardivement, au bout de 30 jours, ce qui occasionne une immunodéficience prolongée (96) ; en cause, le taux de CNT inférieur par rapport à celui des greffons de MO ou CSP.

Après une allogreffe de CSH, la reconstitution des différentes populations de cellules immunitaires passe par deux étapes clés : la reconstitution hématopoïétique et la reconstitution lymphocytaire.

5.1. Reconstitution hématopoïétique

La reconstitution hématopoïétique survient après une période d'aplasie de deux à quatre semaines selon le type de cellules et la richesse cellulaire du greffon. Elle est caractérisée par une ascension spontanée des leucocytes circulants et doit être vérifiée par chimérisme sanguin.

L'analyse du chimérisme sanguin, correspondant au pourcentage de cellules nucléées circulantes du donneur dans le sang du receveur, permet de quantifier chez les patients

allogreffés l'origine donneuse ou receveuse d'une population cellulaire obtenue à partir d'un prélèvement sanguin ou médullaire. La SFGM-TC a émis des recommandations pour le suivi des allogreffes de CSH (97). Si le chimérisme est strictement supérieur à 95 % donneur à 3 mois, il est considéré comme « total donneur » et la prise de greffe est atteinte. Un contrôle est alors programmé à 6 mois et 1 an de l'allogreffe. Si le chimérisme est inférieur ou égal à 95 % donneur à 3 mois, le suivi est poursuivi de façon plus rapprochée, mensuellement, pour en déterminer l'évolution cinétique. Cette technique est indispensable pour vérifier la qualité de la prise du greffon. Les marqueurs spécifiques de maladie résiduelle, lorsqu'ils sont évaluables, permettent de distinguer une perte de chimérisme par rechute de la maladie ou par perte du greffon (98).

5.2. Reconstitution lymphocytaire

La reconstitution immunitaire lymphocytaire est un processus plus tardif que la reconstitution hématopoïétique et va nécessiter un délai de plusieurs mois (99).

Pendant cette période, la tolérance immunitaire entre le greffon et le receveur doit se mettre en place : le patient est placé sous traitement immunosuppresseur dont la durée et l'intensité sont fonction de la survenue ou non d'une GVH.

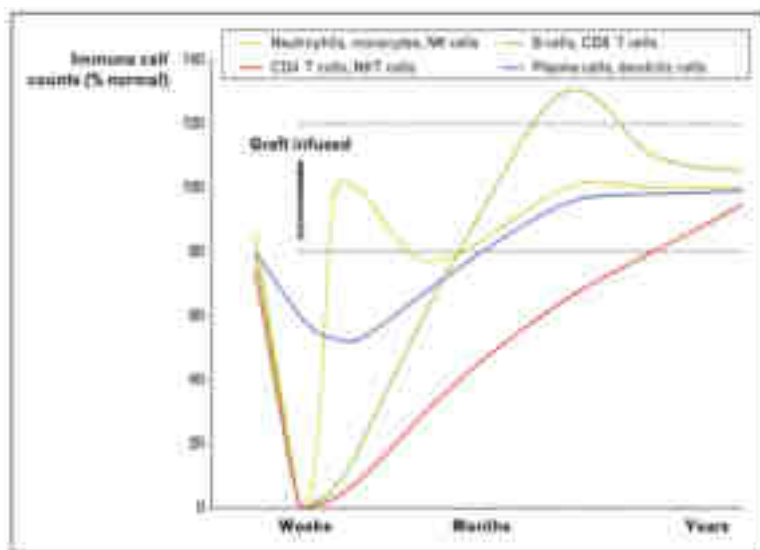
Le thymus, très sensible aux nombreuses agressions survenant lors du déroulement de l'allogreffe, joue un rôle central dans la régénération d'un large répertoire lymphocytaire T.

L'immunocompétence n'étant retrouvée qu'après de nombreux mois, certains patients présentent toujours un déficit immunitaire plusieurs années après l'allogreffe. La qualité de la reconstitution des populations cellulaires dépend de nombreux facteurs : type de conditionnement, source de CSH, nature du traitement immunosuppresseur, existence d'une GVHa ou GVHc, complications infectieuses, etc.

La figure 12 représente le temps de reconstitution des cellules immunitaires après une allogreffe de CSH (100).

Les cellules natural killer (NK), les polynucléaires neutrophiles et les monocytes sont les premières cellules à se reconstituer, suivis par les lymphocytes T CD8⁺ qui atteignent des valeurs physiologiques deux à huit mois post allogreffe.

Les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4⁺ débutent leur reconstitution dans un délai proche des lymphocytes T CD8⁺ et atteignent un taux maximal au bout de plusieurs années.



La courbe orange représente les cellules de l'immunité innée (neutrophiles, monocytes, lymphocytes natural killer). La courbe verte représente les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B. La courbe bleue représente les plasmocytes et les cellules dendritiques. La courbe rouge représente les lymphocytes T CD4.

Figure 12 : Reconstitution des différentes populations immunitaires après allogreffe de CSH (100)

5.3. Précautions particulières chez le patient en aplasie

Les patients greffés sont à haut risque de développer des infections de type fongique, bactérienne, parasitaire ou virale ; pendant la période d'aplasie médullaire, des précautions particulières sont à prendre pour limiter les risques et protéger les patients (101) :

- Locaux et entretien : les patients sont placés en « isolement protecteur » dans une unité protégée composée de chambres individuelles en surpression. Elles sont munies de filtres HEPA et/ou d'un flux laminaire, permettant de filtrer l'air. Les fleurs et plantes sont proscrites au sein de la chambre pour lutter contre le risque fongique. Les locaux sont entretenus quotidiennement par bionettoyage à l'aide d'un détergent-désinfectant bactéricide fongicide et d'un dépoussiérage humide. Les jouets, livres et matériel informatique doivent être nettoyés de la même manière tous les jours.
- Port des Équipements de protection individuelle (EPI) : l'étude de Slota et *al.* (102) en 2001 a montré le faible bénéfice du port de blouse et gants en transplantation pédiatrique. Les EPI sont cependant utilisés dans la majorité des centres de greffe. En pénétrant dans l'unité protégée, les soignants se lavent les mains et revêtent un masque, une surblouse, des surchaussures et, selon les soins, des gants.
- Alimentation : les règles sont strictes concernant le lavage et pelage des fruits et légumes crus, la consommation de laitages pasteurisés et des poissons et viandes bien cuits uniquement (103).

Toutes ces étapes sont réalisées par du personnel formé à l'aide de protocoles écrits et validés institutionnellement.

6. Réactivité allogénique, réactions immunologiques post-greffe et complications

6.1. Effet antileucémique du greffon (*Graft-versus-leukemia, GVL*)

L'effet antileucémique du greffon (*Graft-versus-leukemia, GVL*) est une réaction bénéfique qui se développe lorsque les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon reconnaissent et détruisent les cellules tumorales résiduelles du receveur qui portent des antigènes tumoraux spécifiques et/ou des antigènes mineurs d'histocompatibilité (86). Une grande partie de l'efficacité antitumorale de la greffe est liée à l'effet GVL plus qu'à l'effet du conditionnement.

La destruction de la MO du receveur n'est pas indispensable à la prise de greffe : l'utilisation des cellules alloréactives, provenant d'un donneur qui n'est pas parfaitement compatible, augmente la réactivité du greffon contre les cellules tumorales résiduelles. En revanche, ces cellules alloréactives peuvent aussi être la cause du développement de la GVH.

6.2. Maladie du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host Disease, GVH*)

6.2.1. Définition et classification

La maladie du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host Disease, GVH*) est la complication la plus fréquente de l'allogreffe de CSH ; elle consiste en la reconnaissance d'allo-antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité du receveur par les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon. Elle est une cause de mortalité précoce et la principale cause de décès non lié à la rechute. Plus de 10 % des patients mourront de cette complication (104).

En 2005, devant les limites de la classification précédente, le National Institutes of Health a redéfini la méthode de diagnostic et de gradation des GVH aiguës (GVHa) et chroniques (GVHc). Des patients ayant présenté des signes de GVHa et GVHc concomitants ont constitué une forme de superposition appelée « overlap syndrome ». L'introduction de

conditionnements à intensité réduite et l'injection de lymphocytes du donneur (DLI) post-greffe ont rendu la classification inadaptée et obsolète puisque pourvoyeuse de signes de GVHa même après le troisième mois suivant l'allogreffe (105). La définition des GVHa et GVHc n'est à l'heure actuelle plus seulement fondée sur le moment de survenue par rapport à la greffe mais dépend également du type de manifestations cliniques.

La GVH est classée en fonction de son délai d'apparition puis sous-classée en fonction des manifestations cliniques :

- GVHa classique : se manifeste dans les 100 jours suivant la greffe avec les caractéristiques cliniques classiques de la GVHa.
- GVHa persistante, récurrente ou tardive : présente les caractéristiques cliniques de GVHa classique mais apparaît plus de 100 jours après la greffe.

Dans les deux formes de GVHa classique et persistante, les signes diagnostics et distinctifs de GVHc sont absents.

- GVHc classique : se manifeste après 100 jours de transplantation avec les caractéristiques cliniques classiques de la GVHc. Elle peut apparaître à tout moment après la greffe. Il n'y a aucune caractéristique de la GVHa.
- Syndrome de chevauchement : Peut se manifester à tout moment après la transplantation avec des caractéristiques à la fois de GVHa et GVHc.

Chacune des sous-classifications de GVH affecte des organes et tissus différents et se manifeste par des signes et des symptômes différents. Les patients peuvent présenter une, plusieurs voire aucune des formes de la maladie.

6.2.2. Physiopathologie

À la suite de réactions inflammatoires en cascade débutant dès le conditionnement, les cellules présentatrices d'antigène (CPAg) du receveur sont attaquées par les cellules immunocompétentes (lymphocytes T activés) du donneur. La figure 13 illustre la physiopathologie de la GVH (106).

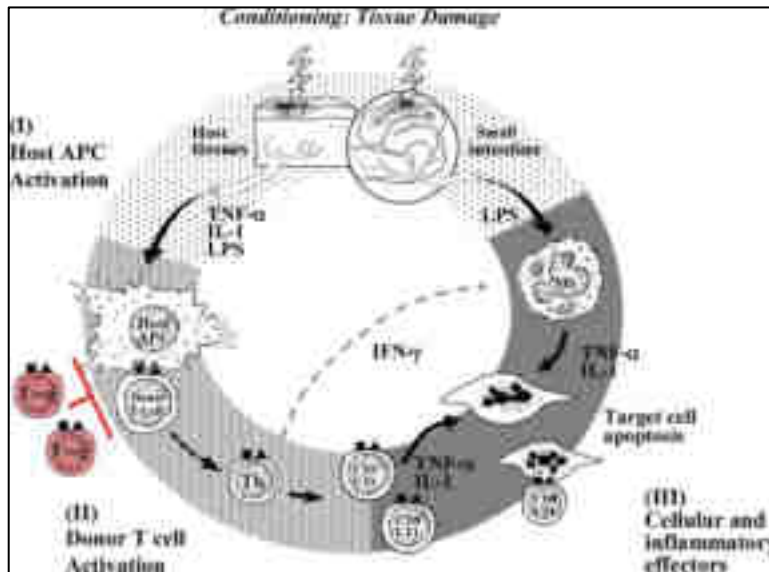


Figure 13 : Physiopathologie de la GVH (106)

Durant la phase I, le conditionnement endommage les tissus de l'hôte, produit des signaux de danger et provoque la libération de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6). L'augmentation de ces cytokines et une expression accrue des molécules d'adhésion et des antigènes du CMH sur les CPAg de l'hôte entraînent leur activation. Elles vont alors présenter des allo-antigènes aux cellules T du donneur.

La phase II résulte de l'interaction des cellules T du donneur avec les CPAg de l'hôte qui prolifèrent et libèrent des cytokines inflammatoires supplémentaires médiant les dommages tissulaires. Cette étape est au cœur de la GVH.

Durant la phase III, une amplification des lésions tissulaires locales se produit grâce à une cascade complexe de médiateurs cellulaires et inflammatoires solubles qui agissent en synergie et favorisent l'inflammation et la destruction des tissus. Le TNF α peut endommager directement les tissus en induisant la nécrose et l'apoptose dans la peau et le tube digestif. Il joue un rôle direct dans les dommages causés par la GVH digestive qui amplifie encore les dommages cutanés, hépatiques et pulmonaires dans une « tempête de cytokines ».

6.2.3. Symptomatologie

Les principaux organes touchés par la GVH sont la peau, le tractus gastro-intestinal et le foie (104).

La manifestation cutanée la plus courante est un rash maculopapuleux localisé sur les épaules, la nuque, les paumes des mains et la plante des pieds. Il peut s'étendre de manière diffuse et conduire à un décollement cutané superficiel « en linge mouillé » ou une épidermolyse bulleuse lors des atteintes les plus sévères.

Les symptômes gastro-intestinaux vont toucher préférentiellement l'estomac, l'intestin et le côlon. Ils comprennent le plus souvent une diarrhée aqueuse sécrétoire pouvant atteindre plusieurs litres par jour, des douleurs abdominales, un iléus paralytique et des vomissements essentiellement présents dans les formes digestives hautes. La présence de sang dans les selles est le signe d'une forme sévère.

Une augmentation de la bilirubine conjuguée avec tableau de cholestase et cytolyse est le témoin d'une atteinte hépatique ; cette forme est rarement isolée et s'accompagne fréquemment d'une GVH cutanée et/ou digestive. L'examen histologique du tissu hépatique retrouve une destruction des canaux biliaires et une hypertrophie des cellules de Küpffer, associées ou non à des foyers de nécrose et des infiltrats lymphocytaires.

D'autres localisations sont possibles : les poumons, les reins, les yeux, le système hématopoïétique, etc.

6.2.4. Facteurs de risque et traitement

Les facteurs de risque de GVH sont nombreux : âge, sex mismatch (surtout une femme donneuse pour un homme receveur), CMV mismatch, antécédent d'irradiation, allo-immunisation du donneur (par la grossesse ou les transfusions). Le nombre de lymphocytes dans le greffon, la compatibilité HLA et la présence de cellules immunocompétentes dans le greffon ont aussi leur importance. Quelle que soit l'atteinte, il faut toujours éliminer une étiologie due à un autre trouble telle qu'une infection ou une toxicité médicamenteuse.

Une prophylaxie de la GVH est instaurée 3 à 5 jours avant la greffe, en fonction du type de conditionnement, du type de donneur et du statut de la maladie (107,108).

Le traitement classique de la GVHa est une corticothérapie systémique à forte dose, suivie d'une décroissance progressive. Flowers et *al.* (109) a défini un schéma de réduction des corticoïdes sur une période de 22 semaines pour éviter l'effet rebond et l'insuffisance

surrénalienne, à partir d'une dose de corticoïdes de base de 1 mg/kg/jour. Pour traiter une GVHc modérée ou sévère, un inhibiteur de calcineurine et un corticoïde sont administrés parallèlement.

6.3. *Maladie veino-occlusive (MVO)*

6.3.1. Définition

Aussi appelée syndrome d'obstruction sinusoidale, la maladie veino-occlusive (MVO) correspond à une perte de l'intégrité de la paroi sinusoidale causée par une atteinte toxique des capillaires sinusoides hépatiques. Elle entraîne l'obstruction non thrombotique des petites veines hépatiques et des sinusoides hépatiques situés au niveau centrolobulaire, par épaissement concentrique sous-endothélial fait d'œdèmes puis de fibrose (110).

6.3.2. Symptomatologie

La symptomatologie de la MVO associe un ictère, une ascite, une hépatomégalie, une douleur de l'hypochondre droit ou une prise de poids imputable à des œdèmes par rétention d'eau et survient dans les 21 premiers jours post-greffe. Le bilan biologique peut aussi mettre en avant une thrombopénie précoce.

D'autres examens tels qu'une échographie couplée au doppler des vaisseaux hépatiques, une biopsie hépatique et une mesure du gradient de pression veineuse sus-hépatique (fortement spécifique si gradient de pression > 10 mmHg) peuvent être réalisés pour affiner le diagnostic.

Dans les cas les plus sévères, l'atteinte hépatique peut s'accompagner d'insuffisance rénale et hépatique se manifestant par une coagulopathie et une encéphalopathie hépatique, voire d'un syndrome de défaillance multiviscérale aboutissant au décès du patient.

Dans 25% des cas, le syndrome d'obstruction sinusoidale est sévère et s'accompagne d'une insuffisance hépatique fulminante pouvant nécessiter en dernier recours une transplantation hépatique (110).

6.3.3. Traitement

Le traitement préventif fait appel à l'acide ursodésoxycholique ; il doit être administré dès le début du conditionnement et ce jusqu'à trois mois après la greffe. Pendant ce traitement, une anticoagulation préventive par héparine et l'arrêt des médicaments hépatotoxiques sont préconisés.

Le défibrotide (DEFITELIO®) a l'AMM pour le traitement curatif de la MVO hépatique sévère survenant après transplantation de CSH, à la dose de 25 mg/kg/jour répartie en 4 perfusions, pendant au moins 21 jours. Une étude menée par Paul G. Richardson *et al.* en 2015 (111) a démontré que le délai d'instauration du défibrotide impacte sur la survie.

En juin 2022, un rapport de l'ANSM indique que le défibrotide ne doit pas être utilisé en prophylaxie pour la MVO. En cause, les résultats préliminaires de l'étude de Grupp SA *et al.* (112) ayant comparé le défibrotide associé aux soins de support par rapport aux soins de support seuls en prophylaxie de la MVO chez une population de patients allogreffés de CSH. Une absence d'effet sur la survie sans MVO à un mois de la greffe a été constatée. Alors que le mécanisme d'action du défibrotide n'est pas entièrement élucidé, des données *in vitro* indiquent qu'il jouerait un rôle dans la protection des cellules endothéliales et dans la restauration de l'équilibre thrombo-fibrinolytique.

Les diagnostics différentiels visent à écarter d'autres causes de maladies hépatiques aiguës ou chroniques, la GVH et des infections.

6.4. Cystite hémorragique (CH)

6.4.1. Définition

La cystite hémorragique (CH) est une autre complication de l'allogreffe de CSH dont l'incidence en post-greffe est de près de 30% (113). Son étiologie principale est toxique et due à l'ICT ou à l'administration de molécules cytotoxiques : cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan et étoposide. La forme tardive de la CH, survenant plus de sept jours après la greffe, est quant à elle plutôt liée à une réactivation virale (CMV, BK virus, adénovirus) et favorisée par l'utilisation de SAL, les greffons de SC, la greffe haplo-identique, la puissance de l'immunosuppression et une GVHa sévère.

6.4.2. Traitement

Le traitement préventif consiste en une hyperhydratation pendant le conditionnement et l'administration d'uromitexan (MESNA®) en prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines, à une posologie dépendant de la dose d'ifosfamide ou cyclophosphamide administrée. Une surveillance accrue de la diurèse et la recherche de sang dans les urines sont préconisées.

En traitement curatif, l'hyperhydratation est poursuivie, les traitements anticoagulants sont arrêtés et les troubles de la coagulation sont corrigés. Les concentrations d'hémoglobine et de plaquettes doivent être maintenues respectivement au-dessus de 10 g/dL et 50 G/L. Une diminution de l'immunosuppression peut être envisagée.

Plus rarement, le cidofovir disponible en AAC peut être utilisé chez les patients positifs au BK virus ou à l'adénovirus et présentant une symptomatologie importante (114). L'antiviral peut être administré à la dose de 5 mg/kg par deux voies : en IV lente avec hyperhydratation et un agent uricosurique en hebdomadaire, ou en intravésical avec un clampage de la sonde urinaire, en hebdomadaire jusqu'à disparition des signes cliniques (115).

Des mesures urologiques mécaniques sont aussi envisageables : pose d'une sonde double voie pour lavage vésical en cas de caillottage, décaillottage au bloc opératoire sous anesthésie générale, dérivation des urines, néphrostomie ou urétérostomie bilatérale, etc.

6.5. *Syndrome de fuite capillaire et microangiopathie thrombotique*

6.5.1. Définition

Le syndrome de fuite capillaire (SFC) correspond à une hyperperméabilité capillaire résultant de l'atteinte des cellules endothéliales. Il est caractérisé par des épisodes d'hypotension, l'apparition rapide d'œdèmes et une hypovolémie (116).

Une microangiopathie thrombotique (MAT) est un processus pathologique caractérisé par la présence de microthrombi obstruant la lumière des microvaisseaux (117).

6.5.2. Symptomatologie

Initialement la symptomatologie du SFC correspond à une prise de poids brutale et non corrigée par l'administration de diurétiques. L'apparition d'une MAT peut se manifester par différentes atteintes organiques :

- pulmonaire : œdème lésionnel non hémodynamique pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
- rénale : syndrome hémolytique et urémique ;
- hépatique : MVO, GVHa ;
- neurologique centrale se compliquant d'infections et d'hémorragies sur troubles de la coagulation

A terme, un syndrome de défaillance multiviscérale peut conduire au décès du patient. L'activité de la protéine ADAMTS13 se révèle normale dans la MAT associée à la greffe de CSH.

6.5.3. Facteurs de risque et traitement

Le SFC est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux et ayant pu entraîner une agression de l'épithélium et de l'endothélium vasculaire de l'hôte : ICT lors du conditionnement de greffe, antécédent d'infections, utilisation de certains immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), production importante de cytokines lors de la GVH.

La prise en charge inclut avant tout le traitement des facteurs déclenchants. L'efficacité du défibrotide a aussi été rapportée (117) en raison de son activité antiagrégante plaquettaire et protectrice des cellules endothéliales.

Dans le cas des MAT liées à une prise d'immunosuppresseurs, l'arrêt du traitement suffit souvent à corriger le tableau clinique. L'absence de réponse aux échanges plasmatiques confirme l'idée que cette forme de MAT est davantage liée à une souffrance endothéliale diffuse qu'à un déficit en protéines plasmatiques (118).

6.6. *Leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES)*

6.6.1. Définition

La leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES) est une complication neurologique rare mais le plus souvent réversible se manifestant par une élévation brutale de la pression artérielle liée à l'apparition d'un œdème vasogénique au sein de la substance blanche (119). L'examen diagnostique de choix est l'IRM cérébrale, indiquant la présence d'anomalies bilatérales à prédominance postérieure. Les patientes jeunes, ayant subi une transplantation d'organe ou une allogreffe de CSH et sous traitement immunosuppresseur sont les plus touchées. L'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque supplémentaires (120).

6.6.2. Symptomatologie

La présentation clinique de ce syndrome est très variable ; un ralentissement psychomoteur, des convulsions, des troubles visuels, des céphalées et des nausées sont classiquement décrits. Une hypertension artérielle aiguë et brutale en phase inaugurale est présente chez 80% des patients (121). Certaines complications engageant le pronostic vital du patient sont décelables à l'imagerie : ischémie et hémorragie cérébrale, engagement dicencéphalique central et temporal.

6.6.3. Traitement

A l'anamnèse, un éventuel facteur déclenchant est recherché. Certains médicaments tels que les anticalcineurines peuvent être incriminés, ils seront alors suspendus ou relayés par un autre immunosuppresseur. Une diminution de dose est également parfois envisageable. Le contrôle rapide et efficace de l'hypertension artérielle est nécessaire et à débiter urgemment. Il fait appel aux antihypertenseurs habituels : inhibiteurs calciques, bêtabloquants et diurétiques (121).

Les diagnostics différentiels à évoquer sont l'accident vasculaire cérébral ischémique, les encéphalites infectieuses et les vascularites cérébrales causées par des pathologies immunologiques : lupus érythémateux disséminé ou angéite granulomateuse (122).

7. Prescriptions associées à l'allogreffe de CSH

7.1. Conditionnement de greffe

Le conditionnement est initié sept à dix jours avant la greffe. Les molécules couramment utilisées sont des agents alkylants (busulfan, melphalan, cyclophosphamide, thiotépa, tréosulfan), analogues puriques (fludarabine), immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil), SAL et ICT. Différents protocoles associés à différents modes de conditionnement sont employés.

La SFGM-TC a émis des recommandations pour l'adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de CSH dans des populations présentant des comorbidités (123) : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie. Les complications de la greffe de CSH sont étroitement liées à la période de conditionnement et à l'aplasie qui en résulte. Le patient est alors à haut risque infectieux et se voit prescrire une prophylaxie anti-infectieuse.

7.2. Prophylaxie anti-infectieuse du patient allogreffé

L'aplasie médullaire induite par le conditionnement dure deux à quatre semaines selon la richesse du greffon et peut nécessiter des transfusions. Chez certains patients, le risque infectieux est majeur (124). En post-greffe immédiat, une prophylaxie antibiotique, antiparasitaire, antifongique et antivirale peut être prescrite.

7.2.1. Prophylaxie antibiotique

L'intérêt de la décontamination digestive rendue possible par l'ingestion d'antibiotiques non absorbés est controversée (124). Elle a été remise en question ces dernières années par l'émergence de germes multirésistants dans certains établissements de santé.

Les patients allogreffés sont à haut risque de développer une infection sévère à germe encapsulé et notamment à pneumocoque, surtout en cas de GVHc. Le risque d'infection invasive à pneumocoque trente fois supérieur chez ces patients comparativement à la population générale (125) justifie une antibioprofylaxie par phénoxy méthylpénicilline (ORACILLINE®) à la dose de 50 000 à 100 000 UI/kg/jour. Les patients ayant subi une ICT ainsi que ceux atteints de GVHc sont plus à risque d'infection.

La tuberculose est une infection opportuniste grave qui ne justifie pas de prophylaxie en Europe de l'Ouest. Cependant, dans les pays où la tuberculose est endémique, une greffe non apparentée, l'utilisation de l'ICT et l'existence d'une GVHc se sont révélés être des facteurs de risque supplémentaires d'infection (124). Chez un patient présentant un antécédent de tuberculose ou ces facteurs de risque, l'intradermoréaction à la tuberculine et le test quantiféron sont recommandés. En cas de réponse positive, un traitement par isoniazide 10mg/kg/jour est indiqué pour six mois. Une solution buvable d'isoniazide (PDP-ISONIAZID® 10mg/mL) est disponible en AAC pour les patients de moins de six ans et ceux ne pouvant avaler les comprimés.

7.2.2. Prophylaxie antiparasitaire

L'incidence de la pneumocystose est réduite de 91% lors de l'utilisation de triméthoprimé et sulfaméthoxazole (BACTRIM®) en prophylaxie associé à une supplémentation en acide folinique pour en prévenir l'hématotoxicité. La suspension buvable est utilisable dès six semaines de vie et la forme comprimé à partir de douze ans ; les doses sont adaptées au poids du patient, la dose quotidienne totale ne devant pas dépasser 320mg de triméthoprimé et 1600mg de sulfaméthoxazole. Les pneumocystoses se développant aussi bien de façon précoce (avant J60) que tardive (après 9 mois) après allogreffe de CSH, le traitement prophylactique est recommandé pour les six premiers mois post-greffe. En cas d'allergie aux sulfamidés ou de pancytopenie, l'atovaquone, la dapsone ou la pentamidine en aérosol ou en perfusion intraveineuse bimensuelle peuvent être utilisées chez le jeune enfant (124).

La mortalité liée à la toxoplasmose peut atteindre 62% chez le patient allogreffé (126). Plusieurs études observationnelles ont montré une efficacité du BACTRIM® dans la diminution de l'incidence de la toxoplasmose. L'atovaquone à la dose de 750 mg 1 à 2x/jour peut-être une alternative au BACTRIM®. Tous deux sont cependant prescrits hors AMM.

7.2.3. Prophylaxie antifongique

Certains patients sont déjà considérés comme à haut risque d'infection fongique avant même la prise de greffe, étant donné leur terrain ou leurs antécédents : hémopathie réfractaire, infection précoce au CMV, antécédent d'infection fongique invasive (IFI), GVHa, etc. Après

une allogreffe géno-identique, l'incidence des IFI est d'environ 6 %. Dans l'étude de Andrew J Ullmann et *al.* (127), le posaconazole était d'efficacité similaire au fluconazole pour la prophylaxie des infections fongiques chez les patients atteints de GVH. Il s'est avéré supérieur dans la prévention de l'aspergillose invasive et dans la réduction du taux de mortalité lié aux infections fongiques. En pédiatrie, le posaconazole (NOXAFIL®) est couramment utilisé à la dose de 4mg/kg 3x/jour en prophylaxie primaire chez les patients à haut risque infectieux. En prophylaxie secondaire, l'utilisation du voriconazole à partir de la fin du conditionnement de greffe et jusqu'à J100 a montré un faible taux de récurrence d'IFI.

La mucite est une complication très fréquente de l'allogreffe de CSH. Les facteurs de risque d'apparition de la mucite comprennent le conditionnement MA et l'utilisation de certaines molécules en prévention de la GVH (ex : méthotrexate). Pour prévenir l'apparition de mucites, un brossage soigneux des dents et des bains de bouche de bicarbonate de sodium 1,4% peuvent être utilisés en gargarisme après les repas. En cas de surinfection fongique, une solution antifongique buvable de type amphotéricine B (FUNGIZONE®) peut être prescrite. Lorsque la mucite devient douloureuse, elle peut entraîner l'utilisation d'antalgiques locaux voire systémiques.

7.2.4. Prophylaxie antivirale

Le bilan pré-greffe comprend la recherche d'un antécédent d'infection au virus herpes simplex (HSV). En cas de séropositivité, les patients sont à risque de réactivation herpétique (128). L'incidence de ces infections après réalisation d'un conditionnement MA est de l'ordre de 80 % dans le mois suivant la greffe. La prophylaxie est recommandée chez les patients séropositifs uniquement jusqu'à la sortie d'aplasie ; au-delà, elle peut être proposée en prophylaxie secondaire ou en cas de GVH sous traitement immunosuppresseur. En pratique, l'aciclovir 5mg/kg 4x/jour (ZOVIRAX® en comprimé dès 6 ans ou en suspension buvable dès l'âge de 2 ans) ou le valaciclovir 500mg 2x/jour (dès 12 ans) sont utilisés jusqu'à la sortie d'aplasie.

Les patients allogreffés séropositifs pour le virus varicelle-zona (VZV) sont à risque de développer un zona dans 20 à 50 % des cas dans l'année suivant la greffe. Une prophylaxie par aciclovir 800 mg 2x/jour a montré une réduction du risque de réactivation (129).

Le virus d'Epstein Barr est un agent pathogène infectant près de 90% de la population (130). La réactivation est fréquente chez le patient allogreffé et étroitement liée au délai de reconstitution lymphocytaire. Elle peut progresser vers un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (131). Il n'y a pas de prophylaxie recommandée en post-greffe immédiat mais un suivi hebdomadaire de la charge virale par PCR sanguine de J0 à J100. Un traitement par rituximab injectable hebdomadaire à la dose de 375mg/m² sera introduit si le seuil de 4 log est atteint.

Les infections à cytomégalovirus (CMV) surviennent chez environ 30% des receveurs séronégatifs ayant un donneur séropositif. Comme avec le virus d'Epstein Barr, il n'y a pas de prophylaxie recommandée en post-greffe immédiat mais une surveillance hebdomadaire de J7 à J100 par PCR quantitative (129,132). L'objectif de cette surveillance est de pouvoir débiter rapidement un traitement chez un patient suspect d'infection, à base de ganciclovir injectable (CYMEVAN®) 5mg/kg 2x/jour ou valganciclovir per os (ROVALCYTE®) 900mg 2x/jour si le seuil de 3,5 log est atteint.

7.2.5. Vaccination

Depuis le 1^{er} janvier 2018, les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTP), l'infection à *Haemophilus influenzae b*, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR), le méningocoque C, le pneumocoque et la coqueluche sont obligatoires chez tous les nourrissons.

Après l'allogreffe, les modalités de vaccination changent. Les vaccins inactivés et sous-unitaires sont utilisables chez les patients allogreffés de CSH entre 3 et 12 mois post-greffe selon les cas. Le vaccin antigrippal trivalent inactivé peut être réalisé à partir du 4^{ème} mois post-greffe puis annuellement. Sur avis du médecin greffeur, les vaccins vivants atténués sont utilisables au bout de deux ans post-greffe, uniquement en l'absence de GVH et de traitement immunosuppresseur en cours.

La vaccination contre la tuberculose est quant à elle formellement contre-indiquée après une allogreffe de CSH (133). Les modalités de mise en œuvre de la vaccination chez le patient allogreffé sont représentées dans la figure 14.

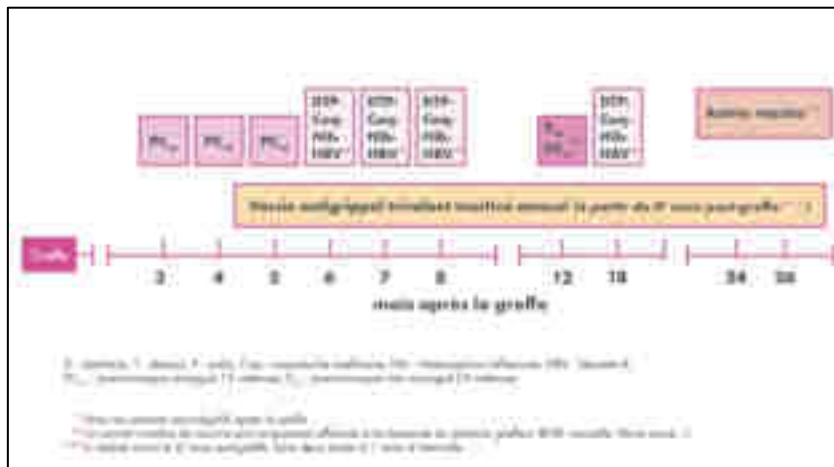


Figure 14 : Modalités de mise en œuvre de la vaccination chez le patient allogreffé de CSH (133)

7.3. Prévention de la GVH

L'objectif du traitement préventif de la GVH est d'« éteindre » les lymphocytes T en les déplétant (SAL), en inhibant leur prolifération (méthotrexate, mycophénolate mofétil) ou en inhibant leur activation (inhibiteur de calcineurine, IC).

Les immunosuppresseurs sont initiés en moyenne trois jours avant la greffe. En pédiatrie, différents schémas prophylactiques sont utilisés : ciclosporine 3mg/kg/jour à partir de J-1 associée ou non au méthotrexate 15mg/m² à J1 puis 10mg/m² à J3 et J6 (voire J11). Il s'agit du traitement préventif de référence en cas de conditionnement MA. En cas de complications hépatiques, le méthotrexate peut être remplacé par le mycophénolate mofétil 15mg/kg 3x/jour à partir de J-3. Ce schéma est généralement utilisé dans les greffes à conditionnement NMA ou RIC (108). Une trithérapie à base de ciclosporine 3mg/kg/jour et mycophénolate mofétil 15mg/kg 3x/jour à J5 en association au cyclophosphamide 50mg/kg à J3-J4 est parfois employée.

En l'absence de consensus sur la durée de traitement, les IC sont arrêtés vers le 6^{ème} mois post-greffe. Pour les patients n'ayant pas présenté de GVHa, une diminution progressive des inhibiteurs de calcineurine (IC) est envisageable dès J100. Pour les patients ayant présenté une GVHa, si la corticothérapie utilisée en traitement curatif de la GVH est arrêtée avant J100, il est possible de diminuer progressivement les IC jusqu'à un arrêt complet vers le 6^{ème} mois post-greffe. Sinon, il faut opter pour une diminution progressive de l'IC à partir de la date d'arrêt de la corticothérapie, au cas par cas (109).

La voie IV est à privilégier chez les malades présentant des troubles de l'absorption ou une mucite. En cas d'amélioration, les traitements pourront être relayés par des formes per os.

7.4. Protecteurs hépatiques

La survenue de la MVO est prévenue par l'utilisation d'acide ursodésoxycholique à la dose de 15 mg/kg/jour jusqu'à J80 post-greffe. En pédiatrie, la spécialité commerciale URSOFALK® disponible en AAC est utilisée chez les enfants de moins de six ans. Au-delà, la forme en comprimé est utilisable et disponible sous les noms commerciaux DELURSAN® et CHOLURSO®.

La survenue de la GVH hépatique est prévenue par le traitement immunosuppresseur post-greffe.

7.5. Injections de lymphocytes du donneur (DLI)

Pour prévenir ou traiter la rechute de l'hémopathie maligne chez un patient allogreffé de CSH, des injections de lymphocytes du donneur (DLI) peuvent être proposées dans le but de moduler l'effet GVL (134). Traitement de référence dans les rechutes de LMC, le taux de réponse lié à cette technique reste plus faible dans la LAL, la LAM et les SMD (135).

Les doses réinjectées dépendent de la compatibilité HLA et de la situation post-greffe : rechute franche, traitement préemptif ou traitement prophylactique.

7.6. Médicaments divers

D'autres médicaments sont prescrits en post-greffe au cas par cas : antihypertenseurs, antalgiques, anxiolytiques, antinauséux et antiémétiques, protecteurs gastriques, laxatifs, supplémentation en immunoglobulines polyvalentes, en vitamines et minéraux, etc.

8. Soins de support

Selon l'Institut National du Cancer, les soins de support ont pour objectif de diminuer les effets de la maladie et les effets secondaires des traitements pour améliorer la qualité de vie du patient et de ses proches (136). Actuellement, plusieurs catégories sont considérées comme

« indispensables et devant faire partie intégrante d'une prise en charge de qualité en cancérologie » : la gestion de la douleur et de la fatigue, la diététique, l'aspect psychologique et l'environnement social, familial et professionnel. Les soins de support sont décrits dans le PPS du patient et assurés par des équipes pluridisciplinaires exerçant en ville et à l'hôpital.

8.1. Gestion de la douleur et de la fatigue

8.1.1. Douleur par excès de nociception et douleur neuropathique

La douleur par excès de nociception correspond à une stimulation excessive et persistante de deux types de nocicepteurs périphériques, les fibres A δ et C. Les fibres C sont très fines et non myélinisées, elles ont une conduction lente rendant la transmission tardive et diffuse à type de brûlure. Les fibres A δ conduisent l'influx plus rapidement que les fibres C, en raison de leur myélinisation. La transmission de la douleur est rapide et plus localisée. Les douleurs par excès de nociception sont les douleurs les plus fréquemment observées car elles peuvent être provoquées lors d'un soin ou pendant la mobilisation du patient. Leur prise en charge va dépendre de leur intensité ; les traitements antalgiques usuels sont en général efficaces. La douleur peut être aiguë, transitoire, voire chronique. Avant de traiter une douleur par excès de nociception, son intensité est évaluée à l'aide d'échelles : échelle numérique, échelle visuelle analogique, échelle de visages chez l'enfant ou le patient non francophone. Il faut prendre en compte les comorbidités du patient, la polymédication et les interactions médicamenteuses potentielles.

La douleur neuropathique est une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. Des modifications fonctionnelles et histologiques de la lésion nerveuse vont provoquer une sensibilisation centrale avec hyperexcitabilité neuronale ou une activation des neurones nociceptifs par une stimulation non nociceptive et conduire à la douleur neuropathique. Contrairement à la douleur par excès de nociception, la douleur neuropathique répond peu aux traitements antalgiques usuels mais plutôt à certains antiépileptiques et antidépresseurs. Son retentissement est considérable sur la qualité de vie des patients, du fait d'une symptomatologie variée : brûlures, décharge électrique, allodynie, hyperalgésie, etc. Le questionnaire DN4 pédiatrique est un outil d'aide au diagnostic

de la douleur neuropathique chez l'enfant de cinq à douze ans, associant le questionnaire DN4 classique à une série d'images explicitant les questions posées dans la version classique.

8.1.2. Fatigue

La fatigue est l'un des effets secondaires les plus fréquents de l'allogreffe de CSH. Elle peut toucher le patient tout au long de sa prise en charge et se manifester de diverses manières. Son étiologie est multiple : elle peut être liée à la maladie en elle-même, aux traitements médicamenteux, à leurs effets indésirables, aux allers-retours dans l'établissement de santé, à la dénutrition, à des troubles du sommeil, etc.

La fatigue peut avoir un retentissement sur la santé psychologique du patient et altérer grandement sa qualité de vie. Elle doit être traitée de façon individuelle et dans une relation de confiance entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui adapte ses interventions en conséquence.

Globalement, une forte dimension psychologique peut être présente, à travers les croyances et les attentes du patient et de son entourage.

8.2. Aspect diététique

La prise en charge nutritionnelle est assurée par les diététicien(ne)s en fonction de l'âge du patient, de ses habitudes alimentaires, de ses traitements et de sa pathologie. Ils interviennent à la demande pour réaliser une évaluation des besoins nutritionnels du patient, dépister des troubles nutritionnels et définir en concertation avec le médecin la prescription d'un régime particulier comme l'alimentation protégée chez les patients immunodéprimés (137).

Pour assurer une prise en charge nutritionnelle précoce et personnalisée chez les enfants à haut risque de dénutrition, le score de risque nutritionnel pédiatrique est calculé ; il met en lumière les facteurs prédictifs d'une perte de poids majeure. L'accompagnement nutritionnel peut apporter un soutien aux aidants et leur faire adopter de nouvelles habitudes alimentaires ; une alimentation variée et équilibrée peut aider à prévenir certaines affections du patient allogreffé.

8.3. Aspect psychologique

Le soutien psychologique a pour objectif d'aider le patient face à la maladie lors de la procédure de greffe puis du suivi, à travers un accompagnement par un psychologue et plus globalement par toute l'équipe soignante, dans l'établissement de santé et à domicile, en lien étroit avec les professionnels de santé de ville. Dans certains centres, des espaces de rencontre et d'informations sont mis en place, coordonnant des groupes de parole dédiés au patient et à ses proches.

8.4. Environnement social, familial, professionnel

La SFGM-TC a émis des « consignes de vie » à destination des enfants, adolescents et jeunes adultes greffés de CSH, concernant le retour à domicile et la reprise d'une vie sociale, scolaire ou professionnelle (138). Des groupes de risque bas, intermédiaire et élevé sont définis selon la survenue d'une GVH, l'ancienneté de la greffe et le nombre d'immunosuppresseurs. Certaines recommandations peuvent être assouplies en fonction du retentissement psychologique sur le patient. Dans l'établissement de santé, une assistante sociale peut accompagner le patient et ses proches pour les démarches administratives, faciliter l'accès aux droits et informer des aides disponibles.

D'autres catégories de soins de support sont importantes pour améliorer la qualité de vie des patients et abordées au cas par cas : préservation de la fertilité, prise en charge des troubles de la sexualité, etc.

Partie B :

Retour d'expérience à un an de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans une unité de greffe

I. Contexte et justification de l'étude

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement reconnu de certaines hémopathies malignes et pathologies non malignes en pédiatrie. Après l'allogreffe, le patient reste hospitalisé plusieurs semaines, le temps de la prise de greffe et de la reconstitution hématopoïétique qui conditionnent la sortie d'aplasie. Une fois les traitements injectables suspendus ou relayés par des formes orales, un retour à domicile peut être envisagé. Il incombe alors au patient et à son aidant, en général l'un des parents, la responsabilité de gérer le traitement médicamenteux. Le pronostic du patient et l'adhésion au traitement médicamenteux sont étroitement liés.

Le pharmacien hospitalier se positionne comme un acteur important du suivi des patients pédiatriques allogreffés. Du fait de la polymédication et des conséquences d'une immunosuppression au long cours, il s'agit d'une population fragile et à risque de complications, notamment infectieuses.

En 2021, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a réalisé une étude sur les activités de pharmacie clinique les plus pertinentes à mettre en place dans les unités de greffe de moelle osseuse (139), en détaillant les activités avant la greffe, au moment de la greffe, en sortie d'hospitalisation et lors du suivi post-greffe. A travers la mise en place d'entretiens pharmaceutiques (EP) à ces différents moments de la prise en charge, un bénéfice pour ces patients a été constaté à de nombreux égards : meilleure compréhension de l'indication des traitements, adhésion médicamenteuse renforcée, meilleure adaptation face aux situations de stress et sensibilisation au risque d'interactions médicamenteuses.

Au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), une douzaine d'enfants sont allogreffés chaque année dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'hémopathies malignes et de certaines hémoglobinopathies. Les pédiatres se sont montrés demandeurs d'un accompagnement à la sortie d'hospitalisation pour sécuriser le retour à domicile et permettre au patient d'aborder plus sereinement sa prise en charge médicamenteuse. A ce jour, aucun temps pharmaceutique n'est dédié à cette activité. Une analyse des besoins réalisée en 2019 a mis en lumière que les patients interrogés et leurs proches souhaitaient bénéficier d'un temps d'échange dédié aux traitements et de supports d'information supplémentaires liés aux médicaments ; ces axes ont été considérés comme prioritaires dans l'étude.

En se référant au modèle de pharmacie clinique (29) de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et à l'étude de la SFGM-TC, deux moments-clés ont été choisis pour mettre en place une activité d'EP au sein du service d'onco-hématologie pédiatrique :

- lors de la préparation du patient à la sortie d'hospitalisation : en réalisant un bilan de médication, en délivrant au patient un plan de prise personnalisable et en anticipant la disponibilité ville/hôpital de ses traitements médicamenteux.
- en phase de suivi post-greffe : en proposant un ou plusieurs EP pour détecter d'éventuelles difficultés à la prise médicamenteuse.

Certains des patients inclus dans l'étude ont été intégrés en parallèle à un programme d'éducation thérapeutique (ETP) actuellement en place aux HUS et destiné aux adolescents et jeunes adultes atteints de cancer. A noter que ce programme ne concerne pas spécifiquement les patients greffés. Les patients ont accès à l'application mobile Onko-TnT (Tips&Tricks) contenant des quizz d'évaluation des connaissances, une messagerie sécurisée et la description des ateliers d'ETP individuels et collectifs proposés par l'unité (25).

Les EP ne sont pas soumis à une réglementation ni à une rémunération spécifique dans les établissements de santé. Cependant, le patient étant amené à rencontrer plusieurs professionnels de santé de spécialités différentes pendant son séjour ou sa consultation, la coordination de ces interventions est un levier intéressant pour justifier d'une facturation.

Un travail préliminaire a été réalisé en 2019 auprès d'une population d'enfants et d'adultes allogreffés aux HUS ; les résultats concernant les six enfants allogreffés ont été inclus dans cette étude. L'hypothèse de l'étude est que l'ajout d'EP dans le parcours de soins du patient peut contribuer à sécuriser la prise médicamenteuse à domicile.

II. Objectifs et critère de jugement de l'étude

1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact clinique à un an de la mise en place d'EP de sortie puis de suivi à destination des enfants allogreffés de CSH aux HUS. Les objectifs

secondaires sont l'évaluation descriptive de l'impact organisationnel et économique engendrés par cette mise en place.

2. Critère de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude est le nombre d'interventions pharmaceutiques (IP) réalisées auprès des prescripteurs et acceptées par ces derniers.

Les critères de jugement secondaires sont la satisfaction des patients et de leurs familles en regard des informations et documents transmis. Les résultats présentés sont ceux de deux cohortes de patients suivis en 2019 et en 2022-2023 et ayant bénéficié d'un ou plusieurs EP individuels.

III. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique réalisée au sein du service d'onco-hématologie pédiatrique des HUS chez un groupe de patients ayant reçu une première allogreffe de CSH entre le 1^{er} juillet 2022 et le 30 juin 2023 (cohorte B). Les données concernant six patients allogreffés en 2019 qui avaient déjà pu bénéficier d'EP et qui répondaient aux mêmes critères d'inclusion ont été ajoutées à l'étude (cohorte A).

2. Organisation de l'étude

L'inclusion des patients a été réalisée entre le 1^{er} janvier 2019 et le 30 juin 2019 pour la cohorte A et du 1^{er} juillet 2022 au 30 juin 2023 pour la cohorte B. La durée de suivi post-greffe était de six mois pour chaque patient. L'étude se terminera le 31 décembre 2023, permettant d'obtenir un suivi individuel de six mois pour chaque patient.

3. Schéma général de l'étude du point de vue du pharmacien

La figure 15 représente le déroulement de l'étude et les actions de pharmacie clinique et outils associés aux différents EP de sortie d'hospitalisation et de suivi : contact du guichet de

rétrocession de la pharmacie à usage intérieur (PUI), contact du pharmacien d'officine, remise d'outils et de supports d'information, traçabilité de l'EP et questionnaire de satisfaction.

		EP de sortie	EP de suivi		
	Hospitalisation pour l'allogreffe	Visite 1 : hôpital	V2 : hôpital de jour	V3 : hôpital de jour ou appel	V4 et +
Moment de l'entretien	<i>J0 = sortie d'hospitalisation</i>	J-1	J7-J10	M1 +/- 1 semaine	M3 +/- 3 mois
Entretien pharmaceutique (EP)		1	1	1	1
Lien avec le guichet de rétrocession de la PUI		1*	1*	1*	1*
Lien avec le pharmacien d'officine		1	1*	1*	1*
Fiche mémo médicaments		1			
Plan de prise personnalisable		1	1*		
Traçabilité de l'entretien		1	1	1	1
Questionnaire de satisfaction					1

Figure 15 : Schéma général de l'étude

1 : réalisé

* : réalisé en cas de besoin

Pour faciliter la lecture, la description des activités réalisées mentionne uniquement l'interne en pharmacie mais les EP ont été menés sur un schéma identique par l'interne en pharmacie et le pharmacien hospitalier (PH) référent de l'étude.

- Visite 1 : hôpital

Réalisé la veille ou le jour de sortie d'hospitalisation, l'EP se déroule sous la forme d'une séance d'informations d'environ 30 minutes. L'interne en pharmacie réalise un bilan de médication associant la conciliation des traitements médicamenteux à une expertise

pharmaceutique clinique. Un plan de prise personnalisable (annexe 1) est élaboré à partir de la prescription de sortie. Une fiche mémo « Bonnes pratiques relatives à l'utilisation des médicaments » (annexe 2) est en cours de création et doit encore être validée par l'équipe médicale pour pouvoir être remise au patient. L'interne en pharmacie fait le lien avec le pharmacien d'officine auquel il transmet la prescription de sortie et se tient disponible pour d'éventuelles questions. Il prend également contact avec le guichet de rétrocession de la PUI si le patient s'est vu prescrire un ou plusieurs traitements rétrocedable(s).

- Visite 2 : hôpital de jour

Réalisé sept à dix jours après la sortie d'hospitalisation, l'EP permet détecter de façon précoce d'éventuelles difficultés liées à la prise médicamenteuse. Dans certaines situations, il peut entraîner une modification de la prescription médicale et la remise d'un nouveau plan de prise.

- Visite 3 : hôpital de jour ou appel

Il est réalisé un mois après la sortie d'hospitalisation, en présentiel ou par téléphone ; l'interne en pharmacie se rend disponible pour répondre à d'éventuelles questions sur la prise médicamenteuse et resensibiliser à l'importance de l'observance ainsi qu'au risque d'interactions médicamenteuses avec les thérapies complémentaires et l'automédication.

- Visite 4 et visites supplémentaires

Réalisé trois à six mois après la sortie d'hospitalisation, en présentiel ou par téléphone, le dernier EP permet de recueillir l'avis et la satisfaction globale du patient et de ses aidants sur le suivi pharmaceutique ayant été proposé à l'aide d'un questionnaire.

4. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Tout patient présentant les caractéristiques suivantes a été inclus dans l'étude :

- Patient âgé de moins de 18 ans
- Ayant été allogreffé entre le 1^{er} janvier 2019 et le 30 juin 2019 ainsi qu'entre le 1^{er} juillet 2022 et le 30 juin 2023

- Suivi en post-greffe aux HUS
- En capacité de lire, écrire et comprendre la langue française (le patient ou son aidant)
- Ayant donné son consentement oral pour la participation aux EP (le patient ou son aidant)

Tout patient présentant les caractéristiques suivantes n'a pas pu être inclus dans l'étude :

- Prise en charge post-greffe effectuée par un autre établissement
- Patient en rechute ou en progression
- Patient en soins palliatifs

5. Analyse des impacts organisationnels et économiques

L'évaluation de l'impact organisationnel et économique engendrés par la mise en place des EP constituent l'objectif secondaire de l'étude.

IV. Résultats

Sur la période d'inclusion du 1^{er} juillet 2022 au 30 juin 2023, douze enfants ont été allogreffés aux HUS et neuf d'entre eux ont été inclus dans l'étude (cohorte B) ; deux patients ont été exclus de l'étude à cause de lourdes complications post-greffe ayant nécessité un transfert en réanimation et un patient ne parlait pas français. A ces neuf patients s'ajoutent les six patients suivis en 2019 (cohorte A).

1. Aspect clinique

1.1. Caractéristiques des patients

Parmi les quinze patients de l'étude, 60% d'entre eux présentent une hémopathie maligne, la leucémie étant le type de cancer majoritairement retrouvé. La population concernée par les entretiens se compose de cinq garçons pour dix filles soit un sex-ratio de 0,5, et l'étendue de l'âge des patients est de 0 à 15 ans.

Une majorité d'enfants sont âgés de moins de six ans au diagnostic de la pathologie ayant conduit à la greffe et lors de la procédure de greffe.

Le nombre de jours moyen entre la greffe et la sortie d'hospitalisation est de 56,3 jours dans la cohorte A et 40,6 dans la cohorte B. Le tableau 8 présente les caractéristiques générales des deux cohortes étudiées.

Tableau 8 : Caractéristiques générales de la population étudiée

Variable	Cohorte A	Cohorte B
Effectif	6	9
Sexe		
<i>Masculin</i>	2 (33,3%)	3 (33,3%)
<i>Féminin</i>	4 (66,7%)	6 (66,7%)
Âge moyen au diagnostic	12 +/- 6 ans	8,5 +/- 6 ans
<i>≤ 5 ans</i>		4 (44,5%)
<i>6 – 13 ans</i>	<i>Absence de données</i>	3 (33,3%)
<i>> 13 ans</i>		2 (22,2%)
Âge moyen à la greffe	12 +/- 6 ans	8,5 +/- 6 ans
<i>≤ 5 ans</i>		4 (44,5%)
<i>6 – 13 ans</i>	<i>Absence de données</i>	3 (33,3%)
<i>> 13 ans</i>		2 (22,2%)
Pathologie ayant indiqué la greffe		
dont hémopathies malignes		
<i>Syndrome myélodysplasique</i>	1 (16,7%)	0
<i>Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)</i>	2 (33,3%)	1 (11,1%)
<i>Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)</i>	1 (16,7%)	1 (11,1%)
<i>LA à cellules dendritiques plasmocytoïdes</i>	0	1 (11,1%)
<i>Leucémie myéloïde chronique (LMC)</i>	0	1 (11,1%)
<i>Lymphome T</i>	1 (16,7%)	0
dont hémopathies non malignes		
<i>Bêta-thalassémie</i>	0	2 (22,2%)
<i>Drépanocytose</i>	0	2 (22,2%)
<i>Porphyrurie congénitale</i>	0	1 (11,1%)

<i>Granulomatose septique chronique liée à l'X</i>	1 (16,7%)	0
Nombre de jours entre greffe et sortie d'hospitalisation	56,3 [29 ; 101]	40,6 [32 ; 56]

1.2. Caractéristiques relatives à l'allogreffe de la cohorte B

Pour définir la stratégie thérapeutique, les dossiers des patients sont présentés en RCP nationale ou régionale. Le tableau 9 présente les caractéristiques de la cohorte B relatives à l'allogreffe recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sur les logiciels DxCare® et CHIMIO®.

Tableau 9 : Caractéristiques relatives à l'allogreffe de la cohorte B

Variable	Cohorte B
Source cellulaire utilisée	
<i>dont MO</i>	6 (66,7%)
<i>dont CSP</i>	1 (11,1%)
<i>dont sang de cordon</i>	2 (22,2%)
Type de greffe	
<i>dont phéno-identique</i>	4 (44,4%)
<i>dont géno-identique</i>	4 (44,4%)
<i>dont haplo-identique</i>	1 (11,1%)
Missmatch concernant la sérologie CMV du donneur et du receveur au bilan pré-greffe	2 (22,2%)
Méthode de conditionnement	
<i>Standard myéloablatif</i>	4 (44,4%)
<i>Myéloablatif à toxicité réduite / Intensité réduite</i>	5 (55,6%)
<i>Non myéloablatif</i>	0
Sortie d'aplasie	21,7 +/- 3,2 jours
Chimérisme sanguin à J30	97,8 +/- 2,1%
Complications post-greffe	

GVH	
<i>dont GVH cutanée</i>	1 (11,1%)
<i>dont GVH digestive</i>	2 (22,2%)
Maladie veino-occlusive	3 (33,3%) dont 1 suspicion infirmée
Cystite hématurique	2 (22,2%)
Réactivation virus Epstein Barr	1 (11,1%)
Insuffisance rénale	
<i>Transitoire pendant l'hospitalisation</i>	2 (22,2%)
<i>Mixte modérée en sortie d'hospitalisation</i>	2 (22,2%)

1.2.1. Procédure de greffe

En 2019, les six patients de la cohorte A ont bénéficié d'un conditionnement de type standard. La cohorte B traitée trois ans plus tard est plus hétérogène avec 44,4% de conditionnement standard myéloablatif et 55,6% de conditionnement d'intensité réduite ou myéloablatif à toxicité réduite.

Les sources de CSH utilisées chez les patients de la cohorte B sont réparties entre MO (66,7%), CSP (11,1%) et sang de cordon (22,2%). Les donneurs familiaux des patients ont permis de réaliser quatre greffes géno-identiques et une greffe haplo-identique. Devant l'absence de donneur familial compatible, les quatre patients restants ont bénéficié d'une recherche sur fichier.

Le chimérisme ou quantification de l'origine donneuse ou receveuse des cellules est en moyenne de 97,8% donneur à J30 avec une sortie d'aplasie moyenne estimée à 21,7 jours post-greffe.

Le statut CMV du couple donneur-receveur a été disponible pour tous les patients et un mismatch CMV était présent pour deux d'entre eux.

1.2.2. Complications post-greffe

En prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), un traitement immunosuppresseur a été systématiquement initié : bithérapie par ciclosporine et méthotrexate ou mycophénolate mofétil.

Trois patients de la cohorte B ont présenté une GVH aiguë digestive ou cutanée pendant l'hospitalisation, résolutive après un traitement par corticoïdes ; deux patients de la cohorte A avaient également présenté une GVH aiguë digestive en 2019.

Durant l'hospitalisation, trois patients ont reçu du défibrotide (DEFITELIO®), en traitement curatif (66,7%) et devant une forte suspicion (33,3%) de maladie veino-occlusive. Une évolution favorable avec une normalisation du bilan hépatique et une amélioration du rendement plaquettaire ont permis l'arrêt du traitement entre J12 et J29.

Deux patients ont présenté une cystite hématurique sans caillots, respectivement à J1 et J9 de l'allogreffe sur possible toxicité du cyclophosphamide. Une hyperhydratation et la réalisation de bolus d'uromitexan (MESNA®) pendant 8 jours ont permis la résolution de l'hématurie.

A la suite d'une réactivation au virus Epstein Barr, un patient a été traité par rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20.

Deux patients ont présenté un épisode transitoire d'insuffisance rénale (IR) pendant l'hospitalisation et qui s'est spontanément résolu avant la sortie et deux patients étaient toujours atteints d'IR mixte modérée en quittant le service. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance hépatique durant l'hospitalisation mais une patiente a fait l'objet d'examens complémentaires après que des lésions hépatiques aient été repérées à l'imagerie.

1.3. Réalisation de l'analyse pharmaceutique (AP)

1.3.1. Outils d'analyse

Pour chaque patient allogreffé, l'interne en pharmacie a accès à la prescription de sortie dans le dossier médical et réalise une analyse pharmaceutique (AP) complète en amont du premier EP : validité réglementaire de la prescription, présence d'interactions médicamenteuses, posologies et formes galéniques adaptées au profil du patient, surveillance

biologique, thérapeutique, clinique, sur la base d'un algorithme décisionnel proposé dans l'étude de S. Cohen *et al.* (140) et visant à optimiser les interventions pharmaceutiques (IP) en pédiatrie.

Pendant le premier EP, le patient est questionné sur sa consommation de produits de santé non prescrits, ce qui permet de finaliser l'AP.

Les interactions potentielles recherchées sont celles qui interviennent entre les traitements post-greffe, les thérapies complémentaires et l'alimentation, que ces produits de santé soient prescrits ou pris en automédication. Le type d'interaction se définit selon la classification de l'ANSM en interactions de type « contre-indication », « association déconseillée », « précaution d'emploi » ou « à prendre en compte ». Les outils ayant été utilisés lors de l'analyse sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Outils d'aide à l'AP utilisés dans l'étude

Outils d'aide à l'analyse pharmaceutique	Information recherchée
Vidal	Résumé des caractéristiques du produit (RCPt) lors d'une prescription dans le cadre de l'AMM, formes galéniques disponibles sur le marché français, réglementation
British National Formulary for Children (BNFC)	Données sur les molécules à usage pédiatrique : posologie standard, excipients, données pharmacocinétiques et de toxicité Monographies
Pediatric and neonatal dosage handbook	
Assistant d'analyse SFPC	Recherche d'interactions médicamenteuses Traitements inappropriés, critères STOPP/START, charge anticholinergique, allongement du QT, déficit en G6PD
Thésaurus de l'ANSM	Recherche d'interactions médicamenteuses
Medscape drug interactions	
DDI predictor	
IBM Micromedex	

« Comprimés : couper ou écraser » Hôpitaux Universitaires de Genève	Sécabilité, possibilité de broyage des comprimés et d'ouverture des capsules, alternatives thérapeutiques/galéniques
Liste OMEDIT Normandie des médicaments écrasables en partenariat avec la SFPC	
Memorial Sloan Kettering Cancer Center - Search about herbs	Recherche sur les thérapies complémentaires
Pubmed	Revue de la littérature, hors AMM, case-reports, thérapies complémentaires
Google scholar	
Recommandations des sociétés savantes : <ul style="list-style-type: none"> • Société Française de Pharmacie Clinique, groupe pédiatrie • Société Française de Pédiatrie • PEDIADOL 	<p>Lettres d'informations, outils POPI (omissions et prescriptions inappropriées), formation sur les excipients en pédiatrie</p> <p>Prise en charge de la douleur chez l'enfant</p>

Le Vidal, le BNFC, l'assistant d'analyse de la SFPC et DDI predictor ont été utilisés pour l'AP de toutes les prescriptions de sortie. La liste OMEDIT des médicaments écrasables et la version des Hôpitaux Universitaires de Genève ont été utilisées pour rechercher des alternatives galéniques lorsque les patients étaient porteurs d'une sonde nasogastrique ou trop jeunes pour utiliser les comprimés.

En cas de consommation de thérapies complémentaires par les patients, une recherche des interactions connues de ces produits sur le Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Google Scholar et Pubmed ont été nécessaires.

Les recommandations des sociétés savantes pédiatriques ont été prises en compte tout au long de l'étude.

1.3.2. Caractéristiques des prescriptions de sortie d'hospitalisation

Les caractéristiques relatives aux prescriptions de sortie et aux modalités de gestion du traitement de la cohorte B sont disponibles dans le tableau 11. La prescription de sortie contient en moyenne 12,9 médicaments dont 90,3% de traitements per os et 9,7% d'autres voies d'administration : intraveineuse, oculaire, cutanée, respiratoire et vulvaire. Pour trois patients

porteurs d'une sonde nasogastrique en sortie d'hospitalisation, une adaptation des formes galéniques de certains traitements a été réalisée.

A domicile, les deux patients les plus âgés de la cohorte B gèrent leur traitement en autonomie tandis qu'en 2019, aucun patient ne gérait son traitement tout seul.

Tableau 11 : Caractéristiques relatives aux prescriptions de sortie de la cohorte B

Variable	Cohorte B
Nombre de lignes de prescription par patient	12,9 [10 ; 17]
<i>dont per os</i>	11,6 [10 ; 15]
<i>dont autres voies</i>	1,5 [0 ; 4]
Gestion du traitement à domicile	
<i>Patient</i>	2 (22,2%)
<i>Entourage/famille</i>	7 (77,8%)
Patient porteur d'une sonde nasogastrique en sortie d'hospitalisation	3 (33,3%)

Une fois l'AP finalisée, un compte-rendu est édité par l'interne en pharmacie et transmis au pharmacien et au médecin référent du patient.

1.3.3. Réalisation d'interventions pharmaceutiques (IP)

Si des IP sont réalisées sur la prescription, elles sont transmises au médecin pour permettre leur validation ou leur refus. Les prescriptions sont ensuite modifiées ou non en conséquence. L'interne en pharmacie fait également valider le plan de prise personnalisable au médecin. Les informations relatives à l'AP et aux IP réalisées dans la cohorte B sont synthétisées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Caractéristiques relatives à l'analyse pharmaceutique de la cohorte B

Variable	Cohorte B
Nombre d'interventions pharmaceutiques (IP) réalisées	16

Type d'IP	
<i>Modification de la forme galénique</i>	4 (25%)
<i>Adaptation de posologie</i>	6 (37,5%)
<i>Modification de l'horaire de prise</i>	2 (12,5%)
<i>Interaction médicamenteuse</i>	4 (25%)
IP acceptées	14 (87,5%)
<i>dont IP réalisées auprès du patient / de sa famille</i>	4
<i>dont IP réalisées auprès du prescripteur</i>	10
Médicaments à statut particulier	7
<i>dont autorisation d'accès dérogatoire (AAP, AAC)</i>	6 (85,7%)
<i>dont préparations magistrales/hospitalières</i>	1 (14,3%)
Prescriptions hors AMM	20%

En 2019, une IP réalisée sur une prescription de sortie d'un patient de la cohorte A avait permis d'adapter la forme galénique du BACTRIM® comprimé vers la suspension buvable.

Dans la cohorte B, quinze IP ont été réalisées lors de l'EP de sortie d'hospitalisation et une au cours d'un EP de suivi ; elles concernaient une modification de la forme galénique (25%), une adaptation de posologie (37,5%), une modification de l'horaire de prise (12,5%) et une interaction médicamenteuse (25%) avec d'autres médicaments ou des thérapies complémentaires.

Quatre IP ont été réalisées directement auprès des patients et de leurs familles et ont été acceptées dans 100% des cas. Il s'agissait d'interactions médicamenteuses avec une thérapie complémentaire ou un médicament voire un mésusage : une huile essentielle non diffusible de Gaulthérie utilisée en inhalation, la prise en automédication de probiotiques chez un patient porteur de chambre implantable, la consommation de tisanes variées dont le millepertuis et l'utilisation du SMECTA® en même temps que les autres traitements per os. Ces interactions ont été repérées à l'occasion de l'EP de sortie (75%) et d'un EP de suivi (25%).

Parmi les douze IP réalisées auprès des prescripteurs, 83,3% d'entre elles ont été acceptées.

Les deux IP non acceptées représentaient des adaptations posologiques de calcium et magnésium. Elles ont toutes été faites en amont de l'EP de sortie d'hospitalisation, lors de l'analyse de la prescription.

1.3.4. Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM)

Parmi les médicaments prescrits en sortie d'hospitalisation, certains ne disposent pas d'une AMM pédiatrique ou sont restreints à une catégorie d'âge. Plusieurs médicaments utilisés chez le patient allogreffé sont utilisables à partir de deux ans seulement. C'est le cas du posaconazole (NOXAFIL®) 40 mg/mL suspension buvable, prescrit à quatre patients dont deux de moins de deux ans : son alternative, le NOXAFIL® poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable possède une AMM en pédiatrie mais n'est pas commercialisé à ce jour.

Dans l'étude, parmi les médicaments prescrits en sortie d'hospitalisation, près de 20% d'entre eux ont été utilisés hors AMM.

Des médicaments à statut réglementaire particulier peuvent permettre l'utilisation de certaines molécules ne disposant pas d'AMM pédiatrique. L'acide ursodésoxycholique est disponible en autorisation d'accès précoce (AAC) pour les enfants de moins de six ans ou les patients ne pouvant avaler de formes solides sous le nom commercial URSOFALK® ; il a été prescrit à cinq patients de la cohorte B. Cette molécule dispose d'une AMM chez l'enfant mais seulement à partir de six ans, en comprimé, le CHOLURSO®, qui a été utilisé en conformité avec l'AMM chez les quatre autres patients de la cohorte B. La validité de l'AAC fait partie du suivi réalisé avec le guichet de rétrocession de la PUI, lors de la sortie d'hospitalisation puis au cours des EP de suivi.

Devant une hypertension artérielle déjà connue avant l'allogreffe, un patient a bénéficié d'une préparation magistrale de nitrendipine en gélule, poursuivie en sortie d'hospitalisation après préparation par la pharmacie d'officine. Cet antihypertenseur n'existe sur le marché qu'en dosages de 10 et 20 mg, non adaptables à l'enfant.

1.3.5. Détection d'interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse de type contre-indication n'a été retrouvée dans les prescriptions de sortie.

En revanche, des associations déconseillées, majoritairement liées aux prescriptions de ciclosporine et d'antifongiques ont été relevées dans 77,7% des cas avec pour risque principal une augmentation très importante des concentrations sanguines de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique. La conduite à tenir devant ces associations consiste en un

contrôle strict de la fonction rénale, un dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et une éventuelle adaptation posologique en cas de surdosage. Le monitoring thérapeutique de la ciclosporine sur sang total est effectué très régulièrement chez le patient allogreffé et sous immunosuppresseurs. La concentration recherchée dans les trois premiers mois post-greffe est habituellement comprise entre 100 et 300 ng/mL.

Des interactions à type de précaution d'emploi ont été relevées chez tous les patients. Elles concernaient pour la plupart la majoration de la néphrotoxicité en cas d'association de plusieurs substances néphrotoxiques ou une diminution de l'absorption des médicaments en cas d'utilisation concomitante de topiques gastro-intestinaux ou antiacides. Le RCpt préconise de respecter un intervalle de deux heures avec ces derniers. Une attention particulière est à porter sur le temps d'atteinte de la concentration maximale (C_{max}) des médicaments, qui peut influencer l'absorption du médicament et la voir allongée de plus de deux heures.

Le cytochrome P450 3A4 était impliqué dans toutes les prescriptions médicales, en particulier devant les associations d'immunosuppresseurs et d'antifongiques.

Aucune problématique liée aux excipients des médicaments n'a été détectée lors de l'AP des prescriptions de sortie.

1.4. Supports d'information à destination du patient

1.4.1. Plan de prise personnalisable (Annexe 1)

Basé sur un modèle déjà utilisé au sein du pôle pédiatrie des HUS, le plan de prise a été repris et adapté à la population d'allogreffés de CSH.

Nominatif, il se base sur les informations de la prescription : dénomination du médicament et indication, forme galénique, dosage, posologie, horaire(s) de prise, recommandations de prise et particularités mentionnées par le RCpt.

Il est composé de deux parties, l'une comportant les horaires de prise et les conseils associés, l'autre permettant de consigner chaque prise médicamenteuse à l'aide d'une croix et d'ajouter un commentaire en cas de survenue d'un événement inhabituel (oubli, vomissement, prise en horaire décalé, etc).

Ce support éducatif didactique est expliqué pendant l'EP puis remis au patient et à son aidant pour le(s) responsabiliser dans la prise des médicaments.

1.4.2. Fiche mémo « Bonnes pratiques relatives à l'utilisation des médicaments » (Annexe 2)

Inspirée du Flash Sécurité Patient édité par la Haute Autorité de Santé, la fiche mémo a été élaborée plus tardivement au cours de l'étude en réponse à certaines questions formulées par les familles lors des premiers EP.

Elle a pour objectif de sensibiliser au risque lié à l'administration des médicaments à domicile à travers quatre messages :

- vigilance sur le risque d'interversion des dispositifs d'administration en cas de prescription de plusieurs thérapies orales buvables ;
- vigilance sur le respect des posologies et des durées de prescription ;
- vigilance sur le risque d'interactions médicamenteuses pouvant survenir en cas d'utilisation de thérapies complémentaires ;
- particularités du circuit des médicaments, disponibilité en pharmacie hospitalière ou en pharmacie de ville.

N'ayant pas encore été validée par l'équipe médicale, cette fiche peut servir de support à l'interne en pharmacie lors de l'EP mais n'est pour le moment pas laissée au patient à la fin de l'entretien.

1.4.3. Grille de recueil et d'aide à l'EP (Annexe 3)

Pouvant faire office de trame pour la tenue de l'entretien, la grille de recueil est utilisée par l'interne en pharmacie et comporte plusieurs items qui seront complétés lors du premier EP (Encart 1) puis des éventuels EP de suivi (Encart 2 « suivi »).

La grille est construite de façon à noter la date et le type d'EP, le moment et le lieu de sa réalisation, les informations relatives au patient : modalités de gestion du traitement médicamenteux, habitudes de vie, présence de difficultés d'alimentation ou de difficultés à la

prise de médicaments, l'automédication et l'usage de thérapies complémentaires (homéopathie, aromathérapie, phytothérapie, gemmothérapie, médecine traditionnelle chinoise, etc)

Les coordonnées de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière sont aussi à préciser pour pouvoir transmettre la prescription de sortie.

1.4.4. Questionnaire de satisfaction (Annexe 4)

Afin de recueillir le ressenti des familles et d'améliorer les pratiques, un questionnaire de satisfaction a été proposé aux patients ayant bénéficié d'un ou plusieurs EP.

Six réponses ont pu être obtenues après sollicitation des neuf patients de la cohorte B concernés et de leurs familles (tableau 13) ; elles ont été comparées aux réponses des patients de la cohorte A, questionnés en 2019.

Les entretiens ont répondu aux attentes des patients et de leurs familles dans 100% des cas. Les explications données lors des EP de sortie d'hospitalisation et de suivi étaient assez claires voire très claires pour tous et leur durée a été jugée optimale.

Parmi la cohorte B, quatre des six patients interrogés ont posé au moins une question lors du premier EP et ont été satisfaits de la réponse apportée.

Concernant les supports d'information remis lors du premier EP, le plan de prise a été jugé clair et utile par tous.

La fiche mémo, finalisée plus tardivement pendant l'étude n'a pas été donnée aux patients mais seulement utilisée comme un support visuel durant l'EP de quatre patients de la cohorte B : les informations ont été jugées claires (100%) et utiles (75%).

Tableau 13 : Résultats du questionnaire de satisfaction

Variable	Cohorte A	Cohorte B
Globalement, les entretiens ont-ils répondu à vos attentes ?		
<i>Oui</i>	6 (100%)	6 (100%)
<i>Non</i>	0	0
Entretien 1 en sortie d'hospitalisation		

Qu'avez-vous pensé des explications données ?		
<i>Très claires</i>	5 (83,3%)	6 (100%)
<i>Assez claires</i>	1 (16,7%)	0
<i>Peu claires</i>	0	0
<i>Difficilement compréhensibles</i>	0	0
Si vous avez posé des questions à cette occasion, avons-nous pu y répondre efficacement ?		
<i>Oui, très efficacement</i>	<i>Absence de données</i>	4 (75%)
<i>Oui, assez</i>		0
<i>Non</i>		0
<i>Non applicable</i>		2 (25%)
La durée de la consultation vous a semblé :		
<i>Optimale</i>	6 (100%)	6 (100%)
<i>Trop longue</i>	0	0
<i>Trop courte</i>	0	0
Entretien(s) de suivi		
Qu'avez-vous pensé des explications données ?		
<i>Très claires</i>	6 (100%)	4 (66,6%)
<i>Assez claires</i>	0	2 (33,4%)
<i>Peu claires</i>	0	0
<i>Difficilement compréhensibles</i>	0	0
Supports d'information		
Qu'avez-vous pensé du plan de prise ?		
<i>Clair</i>	6 (100%)	6 (100%)
<i>Peu clair</i>	0	0
<i>Utile</i>	6 (100%)	0
<i>Inutile</i>	0	0
Qu'avez-vous pensé de la fiche conseils ?*		
<i>Clair</i>		4 (100%)
<i>Peu clair</i>	<i>Absence de données</i>	0
<i>Utile</i>		3 (75%)
<i>Inutile</i>		1 (25%)

*Résultats calculés sur 4 patients, la fiche conseils ayant été réalisée plus tardivement au cours de l'étude

2. Aspect organisationnel

2.1. Programmation des entretiens

A chaque sortie d'hospitalisation d'un patient nouvellement allogreffé, l'IDE coordinatrice de greffe informe la pharmacie par téléphone ou par email.

Le premier EP a lieu en chambre avec le patient et l'aidant lorsque sa présence est nécessaire. Puis, selon le motif d'admission, les EP suivants se déroulent dans une chambre du service d'hospitalisation, dans une salle de consultation, en HDJ ou au guichet de rétrocession de la PUI.

Les dates et horaires de rendez-vous sont accessibles dans le dossier médical et via le planning informatisé DxPlanning®. Un créneau horaire de 20 minutes est ajouté par la secrétaire médicale dans le planning et positionné immédiatement après la consultation médicale ou infirmière.

Si d'autres EP sont nécessaires, l'interne en pharmacie avertit le secrétariat pour faire générer un nouveau créneau horaire sur DxPlanning®. Dans le parcours de soins du patient allogreffé aux HUS, plusieurs hospitalisations de jour sont programmées les mardis et vendredis matins ; un EP peut être ajouté à cette occasion pour adapter les supports d'information et outils à d'éventuelles modifications de la prise en charge thérapeutique ou pour répondre à des questions sur le bon usage des produits de santé.

Le suivi régulier du planning par l'interne en pharmacie responsable de l'étude a permis de se rendre disponible sur ces créneaux.

Le suivi des dossiers des patients greffés et encore hospitalisés a permis d'anticiper les sorties d'hospitalisation.

2.2. Préparation et déroulement des entretiens

En amont de l'EP, l'interne en pharmacie réalise l'AP à l'aide des documents de liaison, courriers médicaux, dossiers informatisés des patients, logiciels de biologie et outils d'aide à l'analyse.

Ensuite vient le moment de la rencontre avec le patient et son aidant. Après avoir fait connaissance et s'être assuré de leur capacité à participer à l'entretien, l'interne en pharmacie

détaille les différents médicaments de la prescription de sortie en rappelant indication, posologie, durée de traitement, modalités d'administration, précautions liées à la manipulation et modalités de conservation. Il recueille des informations sur l'automédication et l'utilisation de thérapies complémentaires. Il donne des conseils sur les situations critiques que le patient doit apprendre à gérer en autonomie : conduite à tenir en cas d'oubli de prise médicamenteuse, vomissements, départ en vacances, risque d'interaction médicamenteuse, etc. Si le patient gère son traitement en autonomie et qu'il a déjà repris certaines activités scolaires, extra-scolaires voire professionnelles, la discussion porte aussi sur l'adaptation de la prise médicamenteuse dans ces situations de la vie quotidienne.

En cas d'identification de freins à la prise médicamenteuse lors des EP, l'interne en pharmacie en informe l'équipe médicale. En faisant reformuler son interlocuteur, il s'assure de la bonne compréhension des informations transmises et lui remet ensuite le plan de prise personnalisable qui peut être intégré au carnet national de suivi de la SFGM-TC. En fin d'entretien, il recueille les coordonnées du pharmacien d'officine et prend contact avec ce dernier. Il transmet la prescription de sortie par email ou fax pour anticiper la commande et se rend disponible pour répondre à d'éventuelles questions de l'équipe pharmaceutique de ville (posologie, indication, interactions, préparation magistrale, etc). En prenant contact avec le guichet de rétrocession de la PUI, il s'assure aussi du caractère rétrocedable ou non des médicaments prescrits et de la validité des demandes d'AAP/AAC.

Le deuxième entretien est proposé rapidement après la sortie d'hospitalisation pour détecter de façon précoce d'éventuelles difficultés liées à la prise médicamenteuse. Dans certaines situations, il peut entraîner une modification de la prescription médicale et la remise d'un nouveau plan de prise.

Au total, en prenant également en compte les résultats de 2019, 34 entretiens pharmaceutiques post-greffe ont été réalisés chez 15 patients (12 dans la cohorte A, 22 dans la cohorte B). Le nombre moyen d'EP par patient était de 2,3 et l'étendue du temps de préparation de ces entretiens de 14 à 62 minutes.

Dans la cohorte B, la durée moyenne d'un entretien était de 30 minutes et la durée moyenne du suivi pharmaceutique de ces patients était de 4,1 mois, valeurs légèrement augmentées en comparaison à celles de la cohorte A. Dans la cohorte B, 4 EP de suivi ont été réalisés par téléphone et ont duré moins longtemps qu'un entretien en présentiel, en moyenne

15 minutes. Le tableau 14 résume les caractéristiques relatives aux EP et au suivi pharmaceutique des deux cohortes.

Tableau 14 : Caractéristiques relatives aux EP et au suivi pharmaceutique des patients

Variable	Cohorte A	Cohorte B
Nombre d'entretiens réalisés	12	22
<i>dont EP de sortie d'hospitalisation</i>	6	9
<i>dont EP de suivi</i>	6	13
Durée moyenne d'un EP	23 +/- 7 minutes	30 +/- 11 minutes
Durée moyenne du suivi pharmaceutique	3 +/- 0,5 mois	4,1 +/- 0,5 mois
Durée moyenne de préparation de l'EP de sortie		50 +/- 12 minutes
Durée moyenne de préparation de l'EP de suivi	35 +/- 21 minutes	30 +/- 12 minutes

Les EP se sont adressés en majorité aux patients accompagnés de leurs aidants (30 EP ; 88,2%) ; deux patients, les plus âgés, étaient seuls lors d'un ou de plusieurs EP.

2.3. Lien avec l'équipe médicale et traçabilité

2.3.1. Validation médicale

Des réunions de préparation ont été menées de façon conjointe entre l'équipe pharmaceutique et l'équipe médicale pour définir la population cible et travailler sur différents outils : plan de prise personnalisable, grille de recueil pour le professionnel de santé et questionnaire de satisfaction. L'équipe soignante a validé la démarche et les modèles types des outils au début de l'étude. La fiche de conseils a été créée plus tardivement pour répondre à certaines questions formulées par les familles et n'est pas encore validée.

Le projet a été présenté à l'équipe médicale en staff de pédiatrie à deux reprises pendant l'année de recueil et de suivi des patients. Chaque document remis au patient a été au préalable validé par le médecin référent du patient et par le pharmacien responsable de l'étude.

2.3.2. Traçabilité

La traçabilité de l'activité d'EP est primordiale à plusieurs niveaux : pour l'équipe hospitalière, pour les professionnels de santé de ville et pour pouvoir justifier d'un financement de l'activité.

2.3.2.1.Équipe hospitalière

Pour favoriser la transmission d'informations entre les professionnels de santé hospitaliers, un compte-rendu a été rédigé dans le dossier informatisé du patient à la suite de chaque EP, qu'il soit réalisé en présentiel ou par téléphone. Une copie des supports d'information donnés au patient est également enregistrée dans DxCare®. Toute proposition de modification thérapeutique ainsi que l'AP de la prescription de sortie du patient ont été tracées dans le dossier.

2.3.2.2.Professionnels de santé de proximité

Il est nécessaire d'avoir recours à des formulaires pour informer les professionnels de santé de ville de la réalisation d'un ou plusieurs EP. A titre d'exemple, lorsque le patient intègre un programme d'ETP, un courrier type est envoyé au médecin traitant en début et fin de programme. Des outils de transmission sécurisée sont à privilégier. Actuellement, aucun courrier n'a encore été mis en place dans l'étude.

2.4. Estimation du temps de travail dédié à l'activité

Une estimation du temps de travail dédié à l'activité d'EP a pu être réalisée à partir du suivi de la cohorte B. Les résultats sont détaillés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Estimation du temps de travail dédié à l'activité d'EP sur une année

Activités		Précisions	Estimation du temps de travail (en h)
Préparation du projet	Réunions de travail, méthodologie et présentation du projet		20 heures

	→ Uniquement la 1 ^{ère} année de mise en place		
	Préparation des outils de travail → Uniquement la 1 ^{ère} année de mise en place		20 heures
Suivi des patients greffés	Suivi de DxPlanning®	15 minutes tous les vendredis	13 heures
	Suivi des dossiers des patients hospitalisés sur DxCare®	30 minutes tous les mercredis	26 heures
	Lecture des protocoles de greffe/dossiers médicaux	30 minutes toutes les semaines	26 heures
	Participation au staff hebdomadaire → Uniquement à partir de la 2 ^{ème} année de mise en place	30 minutes toutes les semaines	26 heures
Préparation des EP et validation médicale	EP de sortie d'hospitalisation	1 heure par patient	9 heures
	EP de suivi	30 minutes par patient	6,5 heures
	Validation des outils personnalisables	1 heure par patient	9 heures
Réalisation des EP	Durée moyenne d'un EP	30 minutes par EP	11 heures
Lien ville-hôpital	Prise de contact du guichet de rétrocession de la pharmacie hospitalière (HUS)	15 minutes/patient ayant un ou plusieurs traitement(s) rétrocedable(s) (n=6)	1,5 heure (sortie d'hospitalisation) 1,5 heure (EP de suivi)
	Prise de contact de la pharmacie d'officine, transmission de la prescription de sortie	20 minutes/patient en sortie d'hospitalisation	3 heures
Recherche d'informations supplémentaires		30 minutes par EP	11 heures
Synthèse et traçabilité	Traçabilité informatisée des EP	30 minutes par EP	11 heures
Total : 1^{ère} année : 168,5 heures soit 3,2 heures/semaine			
A partir de la 2^{ème} année : 154,5 heures soit 3 heures/semaine			

Au total, un volume de travail de 3,2 heures par semaine a été nécessaire pendant la 1^{ère} année de mise en place des EP, correspondant au suivi d'une cohorte de neuf patients sur une année. Selon l'estimation réalisée, les heures de préparation du programme ne doivent être comptabilisées que dans la 1^{ère} année de mise en place de cette activité d'EP et plus après.

3. Aspect économique

L'instruction DGOS du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé (ES) ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie permet d'encadrer les parcours de soins pluridisciplinaires.

Dans le cadre du programme de médicalisation des systèmes d'information des établissements hospitaliers français, l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation recueille et exploite les données administratives et médicales de tous les séjours hospitaliers à travers différents systèmes de cotation. La classification statistique internationale des maladies (CIM) est utilisée pour le codage des diagnostics et des motifs de recours aux services de santé.

Le diagnostic principal est le motif principal de prise en charge, en général celui ayant motivé l'admission du patient. Il peut s'agir d'une maladie, d'un syndrome, d'un symptôme ou d'un motif de recours aux services de santé avec ou sans acte classant opératoire. Le diagnostic relié est facultatif, requis seulement quand le diagnostic principal est un code Z c'est-à-dire pas une maladie mais une surveillance ou un bilan.

L'Assurance Maladie contrôle la facturation des séjours en mettant en parallèle les dossiers des patients et le codage de leur séjour. L'ES reçoit un financement en fonction du codage et des actes réalisés.

Durant l'étude, le premier EP a été systématiquement réalisé dans le service d'hospitalisation, la veille ou le jour même de la sortie. Les EP de suivi se sont quant à eux surajoutés aux consultations médicale et infirmière et ont eu lieu en ambulatoire.

En hospitalisation, depuis 2012, la catégorie Z94 est employée pour coder les greffés d'organes ou de tissus. Le code Z94.80 « Présence de greffe de moelle osseuse » est subdivisé en quatre codes et libellés supplémentaires pour différencier les donneurs de CSH apparentés des donneurs non apparentés et parmi ceux-ci les donneurs de MO ou de CSP, des donneurs d'unité de sang placentaire (tableau 16).

Tableau 16 : Codes de suivi diagnostic et libellé CIM

Diagnostic	Libellé CIM
Z94.802	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse, de cellules souches périphériques ou d'unité de sang placentaire de donneur apparenté
Z94.803	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques de donneur non apparenté
Z94.804	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, greffon d'unité de sang placentaire de donneur non apparenté
Z94.809	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, autres et sans précision

Chaque séjour est classé dans un groupe homogène de malades (GHM). Le suivi des patients allogreffés de CSH correspond au GHM 16M15T : symptômes et autres recours aux soins de la catégorie majeure de diagnostic (CMD 16), très courte durée.

En dehors de l'hospitalisation, la consultation externe (CE) et le séjour d'HDJ correspondent tous deux à un mode de dispensation des soins sans hébergement. C'est l'intervention d'un ou de plusieurs professionnel(s) de santé supplémentaire(s) qui va déterminer la balance en CE ou en HDJ de tarif intermédiaire.

Lors d'une prise en charge de médecine sans hébergement dans laquelle trois interventions de professionnels de santé différents ont lieu, un groupe homogène de séjour (GHS) dit « intermédiaire » est facturé à l'ES. Coordonnées par un professionnel médical, les interventions sont regroupées en plusieurs types : actes techniques, prestations médicales et prestations paramédicales et socio-éducatives. Les professionnels de santé doivent relever de spécialités différentes : médecin, pharmacien, IDE, diététicien(ne), psychologue, kinésithérapeute, etc.

En 2023, la facturation en GHS intermédiaire de cette prise en charge s'élève à 380,21€. Elle est de 843,01€ pour la facturation d'un GHS plein, correspondant à l'intervention de quatre soignants.

Lorsque les conditions permettant la facturation d'un GHS ne sont pas remplies, la prise en charge donne lieu à facturation d'actes et consultations externes dont la tarification est identique à celle des soins de ville.

V. Discussion

Après l'allogreffe de CSH, le patient rentre à domicile et apprend à gérer son traitement en autonomie. Aux HUS, un enfant allogreffé quitte l'hôpital 41 jours après l'intervention en moyenne, avec une prescription d'une douzaine de médicaments. Il est nécessaire pour le patient et ses aidants d'intégrer rapidement les modalités de prise spécifiques liées à ces traitements pour optimiser leur efficacité.

En 2010, plusieurs études françaises soulignent déjà la pertinence de la réalisation d'entretiens chez les populations de greffés par des spécialistes du médicament, afin de détecter les problèmes liés aux médicaments de façon précoce : difficultés d'adhésion thérapeutique, interactions médicamenteuses et modalités d'administration inappropriées (141).

1. Aspect clinique

Durant l'étude, 12 IP ont été réalisées auprès des médecins et internes du service d'onco-hématologie pédiatrique sur les prescriptions de sortie des neuf patients de la cohorte B et ont entraîné un très bon taux d'acceptation. L'AP complète réalisée par l'interne en pharmacie en amont des EP a été considéré comme un verrou supplémentaire d'anticipation des risques d'iatrogénie médicamenteuse.

A noter qu'une activité d'analyse et de validation pharmaceutique est effectuée au quotidien par un pharmacien senior dans le service d'onco-hématologie pédiatrique, pouvant expliquer l'absence de contre-indication stricte sur les prescriptions et la sensibilisation des prescripteurs face aux risques d'interactions médicamenteuses.

Pour certains médicaments, la sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies ; leur utilisation en hors AMM demeure toutefois indispensable à la prise en charge thérapeutique des patients allogreffés et ils sont prescrits après une évaluation soigneuse de la balance bénéfice-risque.

Les 4 IP réalisées directement auprès des patients et portant sur le recours à l'automédication ou à certaines thérapies complémentaires à risque ont permis de renforcer les messages de prévention du pharmacien.

La HAS recommande l'utilisation de supports écrits d'information lors de la réalisation de consultations pharmaceutiques (142). Dans la littérature scientifique, les patients montrent souvent une satisfaction élevée vis-à-vis de l'utilisation d'outils thérapeutiques tels que les plans de prise ou les fiches conseils. Ceci a pu être confirmé dans la population de l'étude au vu des résultats du questionnaire de satisfaction. La validation par l'équipe médicale des documents remis aux patients a permis de renforcer la sécurisation du circuit.

Les échanges enrichissants entre les professionnels hospitaliers lors de l'AP et à l'occasion de la réalisation des IP ont confirmé l'intérêt et la plus-value de la mise en place d'EP dans ce service et pour cette population de patients.

2. Aspect organisationnel

Au total, 34 EP post-greffe ont été réalisés chez 15 patients : 12 dans la cohorte A et 22 dans la cohorte B, avec une préparation estimée de 14 à 62 minutes par EP et par patient. Dans la cohorte B, la durée moyenne d'un entretien était de 30 minutes ; 4 EP de suivi ont été réalisés par téléphone et ont duré moins longtemps qu'un entretien en présentiel, en moyenne 15 minutes. La réalisation d'au minimum un EP en présentiel reste nécessaire pour se présenter et instaurer un climat de confiance avec le patient et sa famille. Les fiches du réseau NEON ont été utilisées par l'interne en pharmacie pour préparer les entretiens et lui ont été bénéfiques pour adapter sa posture.

Cette activité d'EP a entraîné des modifications d'organisation des services dont il faut nécessairement tenir compte pour pouvoir la pérenniser. Une estimation du volume horaire consacré à la mise en place des EP au sein d'une cohorte de neuf patients sur un an correspondant à la cohorte B a été réalisée. Un temps pharmacien hebdomadaire de 3,2 heures a été calculé, englobant les 40 heures de préparation de la méthodologie et des outils de travail. A partir de la 2^{ème} année, ces heures de préparation ne sont plus comptabilisées. La participation de l'interne en pharmacie aux staffs hebdomadaires de pédiatrie pourrait en revanche lui permettre de recueillir plus facilement les informations relatives à la sortie d'hospitalisation des patients allogreffés.

La coordination avec les différents intervenants du service (médecin, IDE coordinatrice de greffe, IDE du service d'hospitalisation et d'HDJ, secrétaire médicale) a permis de faciliter l'introduction rapide des EP au sein du secteur.

A travers cette mise en place, la réalisation de courriers à destination du pharmacien d'officine et du MT pourraient permettre d'informer ces derniers des activités pharmaceutiques menées à l'hôpital.

3. Aspect économique

Après plusieurs échanges écrits, une réunion de travail avec le conseiller de gestion du pôle d'onco-hématologie pédiatrique et un médecin du département d'information médicale des HUS ont permis de prendre des renseignements sur les modalités de facturation des différents actes concernant les patients allogreffés. Il a été décidé, à la suite de ce travail préliminaire sur un an, d'établir un plan d'actions en deux points : définir précisément les activités des différents intervenants et créer des courriers et formulaires types pour y décrire le contenu de chacun des EP de façon optimale, la traçabilité étant obligatoire pour espérer un financement.

Le financement à l'ES d'un GHS intermédiaire comprenant les consultations médicales, infirmières et pharmaceutiques pourrait permettre de valoriser cette activité d'EP.

Certains jeunes patients nécessitant un suivi nutritionnel rapproché, il serait intéressant d'adjoindre une consultation avec une diététicienne et de pouvoir alors justifier d'un GHS plein en faisant intervenir quatre professionnels de spécialités différentes.

VI. Conclusion

Plus d'un an après la mise en place des EP de sortie et de suivi à destination des enfants allogreffés, les retours des familles interrogées sont très positifs. Leur mise en place à deux étapes clés de la prise en charge du patient allogreffé que sont la préparation du patient à la sortie d'hospitalisation et la phase de suivi post-greffe ont permis d'autonomiser la prise médicamenteuse et de sécuriser le retour à domicile des patients et de leurs familles.

Des axes d'amélioration ont pu être mis en lumière :

- la validation de la fiche « Bonnes pratiques relatives à l'utilisation des médicaments » par l'équipe médicale permettra d'avoir un support d'information supplémentaire à remettre au patient ;
- l'adhésion thérapeutique du patient, actuellement évoquée par l'interne en pharmacie mais non formalisée pourra faire l'objet d'un EP de suivi spécifique et être tracée dans

le compte-rendu en remplissant un questionnaire d'observance spécifique, par exemple PMAQ-3W (composé de 4 items) ou Morisky (composé de 8 items).

Cette activité a également contribué à renforcer la coopération entre les professionnels de santé hospitaliers et les professionnels de ville. Une démarche dynamique a pu être initiée pour accompagner au mieux les pharmaciens d'officine, pleinement actifs dans les soins de proximité, dans la prise en charge de leurs patients. La réalisation de courriers type permettra d'encadrer ces échanges et d'en garder la trace dans le dossier du patient allogreffé.

Étant donné les activités différentes pouvant être proposées par les professionnels de santé, l'intérêt de la participation du pharmacien dans la phase de suivi post-greffe, en plus du médecin et de l'IDE coordinatrice de greffe, n'est plus à discuter.

Une présence pharmaceutique dédiée dans le service de soins pourrait permettre de poursuivre les EP et d'offrir un accompagnement de qualité aux patients ; d'après les résultats préliminaires de cette étude, la présence d'un interne en pharmacie ou d'un pharmacien dédié à l'activité d'EP à hauteur d'une demi-journée par semaine dans le service de greffe pourrait être un levier pour pérenniser ce travail et renforcer le suivi pharmaceutique des patients allogreffés.

L'intégration des EP dans un financement en GHS intermédiaire ou plein pourrait appuyer le déploiement et la valorisation de l'activité pharmaceutique intégrée dans un parcours de soins pluridisciplinaire.

Le développement d'autres activités de pharmacie clinique telles que les EP de primo-prescription de thérapies orales anticancéreuses est en cours dans le même service.

ANNEXES

Annexe 1 : Plan de prise personnalisable

Partie 1 : répartition horaire des prises quotidiennes et conseils associés à chaque médicament

PLAN de PRISE des vos MÉDICAMENTS (pas à pas avec ordonnance)												
MÉDICAMENT DOSE	Posologie	Description	Horaires de prise								Prise et administration	
			Nom									
			7h	9h	12h	15-18h	18h	19h	20h	23h		
Colchicine (NEORAL) 120 mg/ml, solution buvable À donner à heures fixes. Attention:	40mg 2x/jour	400mg		40mg (1/4 dose)						40mg (1/4 dose)		À donner avec de la nourriture le 1 ^{er} jour. À donner immédiatement avant le repas. Le médicament ne doit pas être en contact avec le alcool. Si le médicament agit sur les muscles, ne pas le mixer avec les autres médicaments avec les produits à l'alcool.
Phénoxyéthylamine (CHACILLINE) 1 000 000 (0,1 mg) Indication: prévention des rhinites à caractère allergique. Usage:	1 par 2x/jour	400mg		1 par						1 par		À donner avec un grand verre d'eau.
Magnésium (MAGNÉSIE) 300mg/ml, poudre pour suspension buvable Indication: prévention et traitement des rhinites à caractère allergique.	400mg 2x/jour	400mg		400mg (1/2 dose)						400mg (1/2 dose)		À donner au cours du repas. Prendre à l'attention de la consommation de produits laitiers. Éviter de prendre plus de 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg.
Valsartan 300 mg par comprimé Indication: prévention et traitement des rhinites à caractère allergique.	2 par 2x/jour	600mg-200		300mg (1/2 dose)		300mg (1/2 dose)				300mg (1/2 dose)		

Partie 2 : indication de la prise médicamenteuse réalisée et espace commentaire

Date	Médicament	Dose	Fréquence	Prise		Commentaire
				Heure	Quantité	
Jour 1	Colchicine (NEORAL) 120 mg/ml, solution buvable	40mg	2x/jour	9h-20h		
Jour 2	Phénoxyéthylamine (CHACILLINE) 1 000 000 (0,1 mg)	1 par	2x/jour	9h-20h		
Jour 3	Magnésium (MAGNÉSIE) 300mg/ml, poudre pour suspension buvable	400mg	2x/jour	9h-20h		De Ann B. Attention: rhinites allergiques.
Jour 4	Valsartan 300 mg par comprimé	2 par	2x/jour	9h-20h		De Ann B. Attention: rhinites allergiques.
Jour 5						
Jour 6						
Jour 7						
Jour 8						
Jour 9						
Jour 10						
Jour 11						
Jour 12						
Jour 13						
Jour 14						
Jour 15						
Jour 16						
Jour 17						
Jour 18						
Jour 19						
Jour 20						
Jour 21						
Jour 22						
Jour 23						
Jour 24						
Jour 25						
Jour 26						
Jour 27						
Jour 28						
Jour 29						
Jour 30						
Jour 31						

Fiche mémo : Bonnes pratiques relatives à l'utilisation des médicaments

Risque d'intervention des dispositifs d'administration lors de l'utilisation de plusieurs thérapies orales buvables

- Un dispositif d'administration mal utilisé peut délivrer une dose insuffisante ou trop importante de médicament. Gardez toujours le dispositif d'administration dans la boîte du médicament associé pour ne pas le mélanger avec un autre dispositif car il est conçu uniquement pour le médicament avec lequel il est délivré.
- Il existe différents dispositifs d'administration : cuillère-mesure, gobelet doseur, seringue orale, compte-gouttes, etc.

Risque d'interactions médicamenteuses pouvant intervenir en cas d'utilisation de thérapies complémentaires

- On parle d'une interaction médicamenteuse lorsqu'un ou plusieurs effets d'un médicament sont modifiés par la prise d'un autre médicament, de l'alimentation, d'une plante, d'une huile essentielle, etc. Les risques qui en découlent sont la diminution de l'efficacité du médicament ou au contraire une surexposition au médicament pouvant entraîner des effets indésirables.
- Pour limiter ce risque, l'équipe pharmaceutique peut analyser les thérapies complémentaires que vous consommez et vous renseigner sur leur dangerosité ou leur innocuité.

Respect des posologies et des durées de prescription

- Fiez-vous toujours à ce qui est indiqué sur la prescription pour préparer les doses à administrer.
- En cas d'oubli d'un médicament ou de retardement, ne doublez pas la dose pour compenser mais attendez la prise suivante.

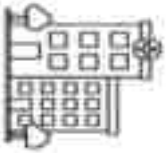


Rapporter sur la prescription les médicaments disponibles uniquement en pharmacies hospitalières et ceux à récupérer dans votre pharmacie de ville habituelle

- Il est possible que l'un ou plusieurs des médicaments de votre ordonnance soient à récupérer exclusivement au guichet de récupération de la pharmacie hospitalière. La récupération est le fait de récupérer des médicaments sur patients non hospitalisés.

Coordonnées de la pharmacie hospitalière :

Guichet de récupération - Hôpital de Hauteurgence
 1, Avenue Mollière, 67200 Strasbourg
 Ascenseur B – Niveau 3 / 03 88 12 50 40
 Du lundi au vendredi de 9h à 12h30 et de 13h30 à 17h



Coordonnées de la pharmacie d'officine :



Annexe 3 : Grille de recueil

ENTRETIEN DYNAMISANT

Date de l'entretien : _____ **Numéro de l'entretien :** _____

Nom du pharmacien/interne : _____ **Nom de l'écoulyeur HES :** _____

Type d'entretien : entretien pharmacologique seul avec des prises médicamenteuses BD extra
 ETB individuel ETB collectif groupe pharmacien entretien pharmacologique de suivi
 (Préciser/Quel type d'entretien) : _____

Motif de l'entretien : hospitalisation ambulatoire

pharmacodépistage autre indication : _____

Objet de l'entretien : gestion du traitement médicamenteux

INFORMATION PATIENT

Nom : _____ **Prénom :** _____ **Sexe :** _____ **Age :** _____

Taille : _____ **Poids :** _____ **KCI :** _____

Coordonnées : Tél / Email : _____

Pathologies associées : _____

Allergies/Intolérances : _____

Difficultés (Administration) : _____

Adhésion (totale adhésion absence de service

motif de vie : activité professionnelle statut de parent vie sexuelle litige passage

ressources/difficultés : médicamenteux autres soutien familial ODE etc.

histoire connaissance savoir savoir faire savoir psychologique

Situation critique : sociale cognitive connaissance

TRAITEMENT DU PATIENT

Date de la prise : _____

Médicaments prescrits / ODC / Posologie : _____

Indication de la prise : _____

Tratements associés : _____

Automatisation : automatisée compléments administrés Index électronique patient liaison autres par internet

autre

Si primo-prise : _____

Motifs de gestion de traitement, surveillance, autres : sociale par accord

Prise de site subcutané : _____

• **Yes :** Oui Non

Thèmes abordés : _____

• **Yes :** Oui Non

Motifs de prise et l'importance de l'histoire, contexte de traitement : accord par accord

Adhésion à se par accord : pas de justification, refus (raison) accord pas accord

Explication des effets indésirables : accord pas accord

SAQPP

Motivation de traitement médicamenteux : OUI NON

Avait-il déjà rencontré des problèmes d'observance de votre traitement ? : OUI NON

Avait-ou déjà eu des effets secondaires : OUI NON

Avait-ou déjà eu de la difficulté avec votre traitement ? : OUI NON

Si oui / pourquoi, quels étaient ? : _____

Questions de patient ? _____

Onix remis au patient : _____

plan de prise rien administratif administratif bien médicamenteux

fiche explicative du traitement administré et/ou prescrit fiche synthétique éducation sur les médicaments

autre document

Commentaires : _____

Annexe 4 : Questionnaire de satisfaction

Suite à votre allogreffe/la greffe de votre proche, un ou plusieurs entretiens pharmaceutiques ont pu vous être proposés ces derniers mois. Vous trouverez ci-dessous un questionnaire de satisfaction destiné à recueillir votre ressenti pour améliorer le format des entretiens.

A propos de l'entretien pharmaceutique réalisé en sortie d'hospitalisation :

Q1 : Qu'avez-vous pensé des explications données ?

- Très claires
- Assez claires
- Peu claires
- Difficilement compréhensibles

Q2 : Si vous avez posé des questions à cette occasion, avons-nous pu y répondre efficacement ?

- Oui, très efficacement
- Oui, assez
- Non, préciser les questions :

Q3 : La durée de la consultation vous a semblé :

- Optimale
- Trop longue
- Trop courte

A propos des supports d'information donnés à cette occasion :

Q4 : Qu'avez-vous pensé du plan de prise ?

- Clair
- Peu clair
- Utile
- Inutile
- Autre, à préciser :

.....

Q5 : Qu'avez-vous pensé de la fiche « conseil médicaments » ?

- Claire
- Peu claire
- Utile
- Inutile
- Autre, à préciser :

Si vous avez eu l'occasion de participer à un second entretien, les explications apportées vous ont-elles paru :

- Claires
- Peu claires
- Utiles
- Inutiles
- Autre, à préciser :

Q5 : Globalement, les entretiens ont-ils répondu à vos attentes ?

- Oui
- Non, à préciser :

BIBLIOGRAPHIE

1. Yin T. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest*. 1 mai 2006;116(5):1195-201.
2. Forsberg EC, Smith-Berdan S. Parsing the niche code: the molecular mechanisms governing hematopoietic stem cell adhesion and differentiation. *Haematologica*. 1 nov 2009;94(11):1477-81.
3. Quesnel B. Niches hématopoïétiques et cellules souches. *EMC - Hématologie*. nov 2012;7(4):1-9.
4. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Transplantation de cellules-souches hématopoïétiques - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-hematopoietiques>
5. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. juill 2021;56(7):1651-64.
6. Tarillon S, Andriane C, Balcaen S, Bole S, Genty C, Godin S, et al. Réinjection du greffon : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):S83-91.
7. Boulanger F, Decot V, Bulliard G, Calmels B, Giraud C, Lacassagne MN, et al. Modalités de préparation, cryopréservation, décongélation des cellules souches hématopoïétiques et précautions pour infusion au patient : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103(11):S267-72.
8. Moalic V. Comment est réalisé un typage HLA ? *Réanimation*. juin 2008;17(4):407-11.
9. Elsermans V, Guidicelli LG, Walencik A. Les méthodes de typage HLA. 2018;
10. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 avr 2023]. Système HLA - aspects fondamentaux et application à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1207405/systeme-hla-aspects-fondamentaux-et-application>
11. Dubois V, Amokrane K, Beguin Y, Bruno B, Chevallier P, Delbos F, et al. Greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques avec cyclophosphamide en post-greffe : comment choisir le meilleur donneur en 2019 ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2020;107(1):S72-84.
12. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 15 déc 2007;110(13):4576-83.

13. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al. [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. mars 1959;4(3):226-38.
14. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. *BMJ*. 15 sept 1956;2(4993):626-7.
15. Dausset J, Brecy H. Identical Nature of the Leucocyte Antigens detectable in Monozygotic Twins by means of Immune Iso-Leuco-agglutinins. *Nature*. déc 1957;180(4599):1430-1430.
16. La découverte du système HLA par le Professeur Jean Dausset, Prix Nobel de Médecine - Edgardo D. Carosella - Histoire des sciences / Évolution des disciplines et histoire des découvertes - Avril 2015. 2015;
17. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. août 2022;57(8):1217-39.
18. ABM_PG_CSH_Activité_nationale_de_greffe_de_CSH_2020.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_CSH_Activité_nationale_de_greffe_de_CSH_2020.pdf
19. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0>
20. Base de données ProMISE [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/ressources/base-de-donnees-promise>
21. Hommage à Jean Dausset - Agence de la biomédecine [Internet]. 2009 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Hommage-a-Jean-Dausset>
22. Plan_2022_2026_prelevementgreffe_csh.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2022_2026_prelevementgreffe_csh.pdf
23. Oncopédiatrie [Internet]. NEON réseau de cancérologie Grand Est. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.onco-grandest.fr/projets-grand-est/oncopediatrie-2/>
24. Hoplam.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/05/hoplam.pdf>
25. AJA_Depliant_2021_web.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://www.chru-strasbourg.fr/wp-content/uploads/2022/02/AJA_Depliant_2021_web.pdf
26. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
27. Brunie V, Roupert-Serzec J, Rieutord A. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. 2010;29.

28. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4e éd. Paris :Elsevier Masson ;2012 :1296p.
29. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
30. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* juin 2021;56(2):119-23.
31. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
32. Consignes et aide à la facturation [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/consignes-aide-facturation>
33. Gaudin P, Lassoued S, Giraud I, Bard PO, Étienne A. Regards croisés sur le devenir des hôpitaux de jour de rhumatologie. *Rev Rhum.* oct 2019;86(5):464-70.
34. Décret n° 2021-818 du 25 juin 2021 relatif au dispositif de rescrit tarifaire pour les prises en charge de moins d'une journée réalisées par les établissements de santé. 2021-818 juin 25, 2021.
35. Article L162-1-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685298
36. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W, et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* nov 2012;20(11):2669-77.
37. Walter C, Mellor JD, Rice C, Kirsa S, Ball D, Duffy M, et al. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic. *Asia Pac J Clin Oncol.* sept 2016;12(3):e367-374.
38. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed Res Int.* 2015;2015:502431.
39. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* avr 2016;38(2):280-8.
40. Renet S, Cornillet N, Huon JF, Decottignies A. L'accompagnement du patient dans la pratique pharmaceutique : point sur les dispositifs formalisés. *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2020;78(6):525-33.
41. Molière M, Langlet S, Héran-Michel I. Mise en place et évaluation de l'activité de consultation pharmaceutique (CP) dans le cadre d'une hospitalisation de jour (HDJ) tripartite en oncologie et en hématologie dans un centre hospitalier périphérique. *Pharm Clin.* 1 déc 2022;57(4):e51-2.

42. World Health Organization. Regional Office for Europe. Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 1998 [cité 15 avr 2023]. viii, 76 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108151>
43. Décrets n° 2010-904 et 2010-906 du 2 août 2010 relatifs aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. 2010-904, 2010-906 août 2, 2010.
44. Article - Arrêté du 30 décembre 2020 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de déclaration et modifiant l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042845783
45. Education thérapeutique du patient (ETP) : comment monter son programme ? [Internet]. 2023 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/education-therapeutique-du-patient-etp-comment-monter-son-programme>
46. Programme-ETP-Le-financement-Fiche-3.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.etp-bretagne4.org/wp-content/uploads/2019/12/Programme-ETP-Le-financement-Fiche-3.pdf>
47. Ireps Grand Est [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Education thérapeutique du patient. Disponible sur: https://www.ireps-grandest.fr/index.php/content_page/item/35-etp
48. Mestre C, Sontag P, Galvez C. Éducation thérapeutique et parcours du patient allogreffé. Rev Infirm. nov 2019;68(255):25-6.
49. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité. mars 2009;4(1):39-43.
50. Référentiel de compétences pour coordonner un programme d'ETP. Document complémentaire à l'annexe n°2 de l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Saint-Denis, juin 2013
51. Expérimenter et innover pour mieux soigner - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51>
52. Carnet national de suivi post-greffe de l'enfant 2021 [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://www.sfgm-tc.com/images/classeur_suivi_post-greffe_pediatry_web.pdf
53. EMEA 2006. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf

54. Le Rhun A, Greffier C, Mollé I, Pélicand J. Spécificités de l'éducation thérapeutique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol.* avr 2013;53(3):319-25.
55. Colson S. L'éducation thérapeutique pédiatrique en France. *Cah Puéricultrice.* 1 août 2012;49:10.
56. Colson S. La mutualisation des ressources dans les plateformes communes d'éducation thérapeutique en pédiatrie. *Cah Puéricultrice.* 1 nov 2011;48:29-32.
57. Lamour P, Gagnayre R. L'éducation thérapeutique de l'enfant atteint de maladie chronique, et de sa famille. *Arch Pédiatrie.* juin 2008;15(5):744-6.
58. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 avr 2023]. Paediatric investigation plans. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
59. Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre MP, Chatelain C, Bouvenot G, et al. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 nov 2018;202(8):1749-82.
60. Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. Simeoni U, éditeur. *PLOS ONE.* 10 mars 2015;10(3):e0120630.
61. Lass J, Irs A, Pisarev H, Leinemann T, Lutsar I. Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common: Off label use of medicines in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2011;20(5):474-81.
62. Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2011;67(12):1263-71.
63. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics.* 1 janv 2015;135(1):49-58.
64. Jong G.W't, Van Der Linden P, Bakker E, Van Der Lely N, Eland I, Stricker B, et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2002;58(4):293-7.
65. DGOS ; DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 24 août 2023]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle.
66. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Pharmacocinétique chez l'enfant - Pédiatrie.
67. Dauchy S, Tournier N, Yousif S, Jacob A, Decleves X. Barrière hémato-encéphalique : implication des transporteurs ABC en neuropharmacologie. *Réanimation.* oct 2008;17(7):664-9.

68. Brazier JL. Guide de pharmacologie. In: Saint-Laurent (Québec): ERPI; 2010. p196.
69. Strassburg CP. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut*. 1 févr 2002;50(2):259-65.
70. Blake MJ, Castro L, Leeder JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. avr 2005;10(2):123-38.
71. Lotito A, Detavernier M, Pagnier A, Dionnet D, Rieu I, Malleret MR, et al. Cartographie des risques médicamenteux en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. mai 2014;21(5):706.
72. Médicaments en pédiatrie (enfants et adolescents). Disponible sur: <https://www.sante.fr/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents>. Santé.fr [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2023].
73. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci>
74. Délivrance et prise en charge : Préparations magistrales et officinales | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
75. Marçon F. Cours de D.E.S Pharmacie Hospitalière et des Collectivités - Formulations pédiatriques. 2021
76. Cros P. Techniques d'inhalation chez l'enfant. *Perfect En Pédiatrie*. déc 2020;3(4):352-6.
77. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. juill 2015;100(7):694-9.
78. Sviestina I, Mozgis D. A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia. *Eur J Hosp Pharm*. juill 2018;25(4):176-82.
79. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2011;10(4):499-502.
80. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics*. mars 1984;73(3):405-7.
81. Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 7 mai 2023]. p. 1119-1132.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000621>
82. Christophe Borg, Véronique Trillet-Lenoir. Les principes généraux de l'effet-dose. *Bulletin du Cancer*. 2001;88(9):833-4.

83. Bacchetta J, Auffret M, Cochat P. Néphrotoxicité en pédiatrie. *J Pédiatrie Puériculture*. déc 2020;33(6):268-78.
84. Benhamou JP. Traité d'hépatologie clinique. In. (Éditions Flammarion. Médecine-Sciences 2002. p. 134—64.).
85. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=observance%20th%C3%A9rapeutique>
86. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 mai 2023]. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
87. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
88. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
89. Paillard C, Lutz P, Michel G, Leverger G, Dalle JH, Demeocq F, et al. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement à intensité réduite : indications et développement actuel en hématologie-oncologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2011;98(5):541-8.
90. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2009;15(12):1628-33.
91. Brignier A, Ader V, Bellegarde K, Giraud C, Guerout-Verite MA, Hamzy F, et al. Modalités de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques autologues et objectifs cellulaires en cellules CD34 + : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2020;107(1):S44-51.
92. Tarillon S, Andriane C, Balcaen S, Bole S, Genty C, Godin S, et al. Réinjection du greffon : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):S83-91.
93. Alcazer V, Peffault de Latour R, Ader F, Labussière-Wallet H. Non-prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juin 2019;106(6):574-83.
94. Karow A, Wilhelm A, Ammann RA, Baerlocher GM, Pabst T, Mansouri Taleghani B, et al. Peripheral blood progenitor cell collection in pediatric patients optimized by high pre-apheresis count of circulating CD34+ cells and high blood flow. *Bone Marrow Transplant*. juin 2019;54(6):885-93.

95. Remberger M, Törlén J, Ringdén O, Engström M, Watz E, Uhlin M, et al. Effect of Total Nucleated and CD34+ Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mai 2015;21(5):889-93.
96. Danby R, Rocha V. Improving Engraftment and Immune Reconstitution in Umbilical Cord Blood Transplantation. *Front Immunol*. 24 févr 2014;5:68.
97. Dubois V, Alizadeh M, Bourhis JH, Etancelin P, Farchi O, Ferrand C, et al. Étude du chimérisme après allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):S59-64.
98. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 mai 2023]. Étude de chimérisme post-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Intérêt du tri cellulaire : revue générale. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/703967/etude-de-chimerisme-post-greffe-de-cellules-souche>
99. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 13 mai 2010;115(19):3861-8.
100. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther*. mai 2008;8(5):583-97.
101. Faucher C, Adam C, Bancillon N, Bertrand E, Colledani F, de Berranger E, et al. Unité de greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2019;106(1, Supplement):S1-9.
102. Slota M, Green M, Farley A, Janosky J, Carcillo J. The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation. *Crit Care Med*. févr 2001;29(2):405-12.
103. Dendoncker C, Brouillat C, Daufrene L, Deledicque V, El Cheikh J, Gibault-Joffe C, et al. Alimentation orale du patient hospitalisé pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2020;107(1, Supplement):S36-43.
104. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlich PS, et al. Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):S145-68.
105. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2005;11(12):945-56.
106. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet*. 2 mai 2009;373(9674):1550-61.

107. Souchet L, Masouridi S, Marçais A, Ibrahim A, Chauvel C, Turquet E, et al. Diagnostic, prophylaxie et prise en charge thérapeutique de la GVH aiguë : recommandations de la SFGM-TC. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2023;110(2, Supplement):S79-87.
108. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC. *Pathol Biol*. août 2014;62(4):197-203.
109. Flowers, M. E. D. & Martin, P. J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125, 606–615 (2015).
110. Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sogni P. Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):626-31.
111. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Defibrotide for Patients with Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2017;23(6):997-1004.
112. Grupp SA, Corbacioglu S, Kang HJ, Teshima T, Zanette M, Lopez P, et al. A Phase 3, Randomized, Adaptive Study of Defibrotide (DF) Vs Best Supportive Care (BSC) for the Prevention of Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome (VOD/SOS) in Patients (pts) Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Preliminary Results. *Blood*. 23 nov 2021;138:749.
113. Gaziev J, Paba P, Miano R, Germani S, Sodani P, Bove P, et al. Late-Onset Hemorrhagic Cystitis in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia and Sickle Cell Anemia: A Prospective Evaluation of Polyoma (BK) Virus Infection and Treatment with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mai 2010;16(5):662-71.
114. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. juin 2007;39(12):783-7.
115. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. juill 2006;81(7):535-7.
116. Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L. Syndromes de fuite capillaire secondaires : une revue systématique de la littérature. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2014;35:A40.
117. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 mai 2023]. Microangiopathies thrombotiques secondaires et apparentées. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1300284/microangiopathies-thrombotiques-secondaires-et-app>
118. Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2018;33(9):1489-500.
119. Hicheri Y, Buchbinder N, Magro L, Farah B, Zephir H, Brissot E, et al. Complications neurologiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. janv 2019;106(1):S18-22.

120. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 22 févr 1996;334(8):494-500.
121. Legriél S, Pico F, Bruneel F, Troché G, Bedos JP. Des pathologies encéphaliques à connaître - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. *Réanimation.* Janv 2011;20(S2):368-78.
122. Mohebbiamoli A, Megarbane B, Chabriat H. La leucoencéphalopathie postérieure réversible. *Réanimation.* oct 2007;16(6):490-7.
123. Simon, N. *et al.* Adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* 104, S99–S105 (2017).
124. Lewalle, P. *et al.* Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* 106, S23–S34 (2019).
125. Engelhard, D. *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 117, 444–450 (2002).
126. Gajurel, K., Dhakal, R. & Montoya, J. G. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 28, 283–292 (2015).
127. Ullmann, A. J. *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356, 335–347 (2007).
128. Styczynski, J. *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 43, 757–770 (2009).
129. Kanda, Y. *et al.* Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28, 689–692 (2001).
130. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, *et al.* Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bulletin du Cancer.* déc 2017;104(12):S181-7.
131. Heslop, H.E., How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood,* 2009. 114 (19): p. 4002-8.
132. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 4 juin 2009;113(23):5711-9.
133. Conrad A, Beguin Y, Guenounou S, Le Bourgeois A, Ménard AL, Riolland F, *et al.* Mise à jour du calendrier vaccinal après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer [Internet]. 19 juill 2023

134. De Vos J, Baudoux E, Bay JO, Calmels B, Cras A, El Cheikh J, et al. Injections de lymphocytes du donneur (DLI) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer. 1 janv 2019;106(1, Supplément):S35-9.
135. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood. 1 déc 2008;112(12):4371-83.
136. Poirée, M. et al. Soins de support en oncologie pédiatrique ou le respect des besoins fondamentaux des enfants et adolescents. Bulletin du Cancer 109, 557–567 (2022).
137. Martin, E. et al. Dénutrition en cancérologie pédiatrique : prévalence et dépistage. Archives de Pédiatrie 13, 352–357 (2006).
138. Sirvent, A. et al. Consignes de vie après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, à l'usage des professionnels : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer 107, S62–S67 (2020).
139. Forcade E, Bonnin A, Desoutter J, Nascimento F, Roch-Torreilles I, Vigneron F, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer. janv 2019;106(1):S59-70.
140. Cohen S, Gagnaire L, Cordelle C, Berthet F. Analyse pharmaceutique en pédiatrie : améliorons nos pratiques ! Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 1 mars 2019;54(1):100.
141. IGAS - inspection générale des affaires sociales. Pertinence et efficacité des outils de politique publique visant à favoriser l'observance [Internet]. 2015. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-037R_Pertinence_et_efficacite_des_outils_de_politique_publicque2_.pdf
142. HAS : Guide méthodologique « Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. » Juin 2008.

Nom : **WALD**

Prénom : **Claire**

Née le : 21 Octobre 1996 à SAINT-LOUIS

TITRE DE LA THÈSE :

**RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT
DES ENFANTS ALLOGREFFES ET MISE EN PLACE
D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DE SUIVI**

Date et lieu de la soutenance : 13 Septembre 2023 à ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement reconnu de certaines hémopathies malignes et pathologies non malignes en pédiatrie. Une fois sorti du service de greffe, le patient pédiatrique et son aidant, en général l'un des parents, ont la responsabilité des prises médicamenteuses. Expert du médicament, le pharmacien peut réaliser des entretiens pharmaceutiques à différents moments de la prise en charge pour sécuriser le retour à domicile et favoriser l'adhésion thérapeutique du patient. Le travail réalisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur une période d'un an a consisté en la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à destination de cette population de patients à deux moments clés de la prise en charge : lors de la préparation du patient à la sortie d'hospitalisation et en phase de suivi post-greffe.

ABSTRACT :

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a proven treatment for hematological malignancies and non-malignant diseases in pediatric medicine. It requires the patient to be hospitalized for several weeks for the transplant procedure, followed by several months of follow-up and daily medication. Patient prognosis and adherence to medication are closely linked. The work carried out at the University Hospitals of Strasbourg over a one-year period involved setting up pharmaceutical consultations for this patient population at two key points in their care : when preparing patients for discharge from hospital, and during the post-transplant follow-up phase. A complete pharmaceutical analysis of the prescription, pharmaceutical interventions with the medical team and families, and the provision of personalized information aids have helped to optimize therapeutic management.

MOT CLÉS :

**ALLOGREFFE | PÉDIATRIE | ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE | ANALYSE
PHARMACEUTIQUE | SUPPORTS D'INFORMATION**

Nom du Directeur de Thèse : Dr Anne EL AATMANI