

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 68

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

Spécialité Pharmacie Hospitalière

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

BOCCASSINI Thomas

Né le 20 juillet 1993 à Cherbourg (50)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 octobre 2022

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : mise en
place d'entretiens pharmaceutiques au Centre Hospitalier
Régional Universitaire de Tours**

JURY

Président : Dr FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Maître de conférences Universitaire,
Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Membres :

Dr ANDRE Virginie, Directrice de thèse, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de
Tours

Dr NAVAS-HOUSSAIS Dominique, Maître de conférences Universitaire, Pharmacien
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes,

Dr VILLATE Alban, Médecin Praticien Hospitalier, CHRU de Tours.

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date 7 octobre 2022

L'étudiant Thomas BOCCASSINI

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Au Docteur Laura FOUCAULT-FRUCHARD,

Pour avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Je te remercie également pour tes précieux conseils délivrés au début de ce projet.

Au Docteur Dominique NAVAS-HOUSSAIS,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury et d'apporter à ce projet, le regard et l'expérience du CHU de Nantes.

Au Docteur Alban VILLATE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury, d'y apporter votre regard de médecin et d'avoir supporté ce projet dans ces débuts.

Au Docteur Virginie ANDRE,

Je te remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Pour m'avoir suivi depuis le début de mon internat, pour ta patience, ta disponibilité et tes précieux conseils tout au long de la réalisation de cette thèse.

À Claire DESMEDT,

Pour avoir organisé les rendez-vous avec les patients et pour toutes les informations que tu m'as apporté afin de réaliser ce projet.

À ma famille,

Ma mère, mon père et ma sœur qui m'ont permis d'en arriver là, pour votre soutien durant ces longues années études malgré la distance et pour ces longs appels téléphoniques à me remonter le moral dans les moments les plus durs.

A mon grand-père, qui n'est plus là pour voir ce travail mais que j'espère avoir rendu fier.

À Florian,

Pour ton soutien et ta patience durant l'écriture de cette thèse et pour avoir toujours été présent à mes côtés.

À Harriet,

Pour ton temps passé à relire cette thèse à la recherche de fautes d'orthographe. Pour ton soutien depuis le début de mon internat. Pour nos soirées sessions et pour tous nos bons moments passés ensemble.

À toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat,

A tous les pharmaciens qui m'ont encadré, pour vos connaissances transmises et votre bienveillance,

Aux PPH et OP pour leurs bonnes humeurs,

A mes co-internes devenus des amis, pour tous ces bons moments passés au travail et en dehors avec vous.

À mes amis d'enfance et de fac

Pour tous ces bons moments passés ensemble ainsi que ces nombreuses heures passées à la bibliothèque ensemble.

Table des matières

Remerciements	5
Liste des figures	10
Liste des tableaux	12
Liste des annexes	13
Abréviations.....	14
Introduction	16
Partie 1 : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	17
I. Généralités	17
I.1. Les cellules souches hématopoïétique.....	17
I.2. L'allogreffe	18
I.3. Provenance des cellules du greffon	19
I.3.a) Prélèvement de moelle osseuse	20
I.3.b) Prélèvement dans le sang placentaire du cordon ombilical.....	20
I.3.c) Prélèvement du sang périphérique.....	21
I.4. Choix du donneur.....	22
I.4.a) Compatibilité HLA.....	22
I.4.b) Bilan pré-greffe du donneur et du receveur	25
II. Indications de l'allogreffe de CSH	26
III. Conditionnement	27
III.1. Le conditionnement myéloablatif.....	28
III.2. Le conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif	28
III.3. Choix du type de conditionnement.....	29
III.4. Composition du conditionnement	29
III.4.a) Irradiation corporelle totale (ICT).....	29
III.4.b) Chimiothérapies	30
IV. Greffe	32

IV.1.	Secteur protégé	32
IV.2.	Administration	32
V.	Complications et traitements post-greffe	32
V.1.	L'aplasie	32
V.2.	Réaction du greffon contre l'hôte.....	33
V.2.a)	La GvH aiguë.....	34
V.2.b)	La GvH chronique	35
V.2.c)	Réaction de greffon contre la leucémie	35
V.2.d)	Prophylaxie de la GvH.....	36
V.2.e)	Traitement curatif de la GvH.....	37
V.3.	Complications infectieuses	38
V.3.a)	Risque d'infections de J0 à J30.....	38
V.3.b)	Risque d'infections de 1 à 3 mois post greffe.....	39
V.3.c)	Risque d'infections après 3 mois.....	39
V.3.d)	Prophylaxie antibactérienne	40
V.3.e)	Prophylaxie antivirale.....	41
V.3.f)	Prophylaxie contre Pneumocystis jiroveci.....	42
V.3.g)	Vaccination.....	42
V.4.	Autres complications	44
V.4.a)	La mucite	44
V.4.b)	La maladie veino-occlusive	45
V.4.c)	Non prise de greffe et rejet de greffe	45
VI.	Pronostic de la greffe	47
VII.	Accréditation JACIE	47
VIII.	L'allogreffe au centre hospitalier universitaire de Tours	49
VIII.1.	Bilan de l'allogreffe de CSH	49
VIII.2.	Le parcours du patient au CHRU de Tours	50
VIII.2.b)	Hospitalisation.....	51

VIII.2.c) Période post greffe	52
Partie 2 : Mise en place des entretiens pharmaceutiques.....	54
I. Contexte et objectifs	54
II. Matériel et méthodes	55
II.1. Les entretiens pharmaceutiques.....	55
II.2. Les recommandations de la SFGM-TC.....	56
II.3. Expérience du centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges.....	58
II.4. Attentes des patients greffés en 2021	59
II.5. Construction du nouveau parcours patient	60
II.5.a) Période pré-greffe.....	61
II.5.b) Période d'hospitalisation.....	63
II.5.c) Période post greffe.....	64
III. Résultats	65
III.1. Réalisation des tableaux de synthèse du conditionnement	67
III.2. Réalisation des fiches médicamenteuses pour les immunosuppresseurs	70
III.3. Plan de prise.....	71
III.4. Typologie des patients	72
III.5. Durée moyenne des entretiens	74
III.6. Évaluation des connaissances des patients	75
III.7. Satisfaction des patients ayant bénéficié des entretiens pharmaceutiques.....	80
IV. Discussion	81
IV.1. Analyse des résultats	81
IV.2. Les limites	82
IV.3. Perspective.....	84
Conclusion.....	86
Annexes	87
Bibliographie	111

Liste des figures

FIGURE 1 : FORMATION DES CELLULES SANGUINES (3)	17
FIGURE 2 : ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ALLOGREFFE DE CSH SELON LE TYPE DE DONNEUR	18
FIGURE 3 : DIFFERENTES ETAPES DE LA GREFFE DE CSH	19
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DE LA REPARTITION DES SOURCES DE GREFFON DE CSH ALLOGENIQUES	22
FIGURE 5 : TRANSMISSION HAPLOTYPE HLA.....	23
FIGURE 6 : ARBRE DECISIONNEL D'UN PROJET D'ALLOGREFFE (10)	24
FIGURE 7: REPARTITION DES INDICATIONS DES ALLOGREFFES DE CSH EN 2020 (4)	26
FIGURE 8 : DIFFERENTS TYPES DE CONDITIONNEMENT EN FONCTION DE LA DUREE DE LA PANCYTOPENIE ET LA NECESSITE D'UNE GREFFE DE CSH.....	27
FIGURE 9 : PROTOCOLES DE CONDITIONNEMENT EN FONCTION DE LEUR INTENSITE	31
FIGURE 10 : PROBABILITE DE RECHUTE APRES UNE TRANSPLANTATION DE CSH EN FONCTION DU DEVELOPPEMENT DE GvH	35
FIGURE 11: CHRONOLOGIE DES PRINCIPALES INFECTIONS APRES ALLOGREFFE DE CSH(29)	40
FIGURE 12: INCIDENCE CUMULEE DE L'ECHEC DE GREFFE EN FONCTION DE L'INTENSITE DU CONDITIONNEMENT	46
FIGURE 13: REPARTITION DES INDICATIONS D'ALLOGREFFE AU CHU DE TOURS EN 2021.....	49
FIGURE 14: REPARTITION DU TYPE DE DONNEUR POUR LES ALLOGREFFES DE CSH AU CHU DE TOURS EN 2021	50
FIGURE 15: ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE DANS LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT GREFFE IDENTIFIEES PAR L'ATELIER D'HARMONISATION DE LA SFGM-TC	58
FIGURE 16 : THEMES QUE LES PATIENTS AURAIENT SOUHAITE ABORDER AVEC UN PHARMACIEN A LA SORTIE DE LEUR HOSPITALISATION	60
FIGURE 17 : ORGANISATION ET INTEGRATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT	66
FIGURE 18 : TYPE DE DONNEURS SUR LA PERIODE ETUDIEE	73
FIGURE 19 : INDICATIONS TRAITEES SUR LA PERIODE ETUDIEE	73
FIGURE 20 : PROTOCOLES DE CONDITIONNEMENT ADMINISTRES AU PATIENT SUR LA PERIODE ETUDIEE.....	74
FIGURE 21 : NOMBRE DE PATIENTS CAPABLES DE CITER LE NOM DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR PRESCRIT A LA SORTIE D'HOSPITALISATION DE LA GREFFE	76
FIGURE 22 : NOMBRE DE PATIENT SACHANT L'INDICATION DES TRAITEMENTS PRESCRITS APRES LA GREFFE	76
FIGURE 23: NOMBRE DE PATIENT SE RAPPELANT DE LA NECESSITE D'INFORMER TOUT PROFESSIONNEL DE SANTE DE LA GREFFE ET DE L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	77

FIGURE 24 : NOMBRE DE PATIENT AYANT EU DES DIFFICULTES A SE PROCURER SON TRAITEMENT A LA SORTIE DE SON HOSPITALISATION	77
FIGURE 25 : NOMBRE DE PATIENT CONNAISSANT LA CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI D'UNE PRISE DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR.....	78
FIGURE 26: NOMBRE DE PATIENT CONNAISSANT LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE VOMISSEMENT APRES LA PRISE DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR.....	78
FIGURE 27: NOMBRE DE PATIENT ETANT EN MESURE DE CITER AU MOINS ALIMENT OU BOISSON A EVITER AVEC LEUR TRAITEMENT ...	79

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE LA GVH AIGUE EN FONCTION DES ORGANES ATTEINTS.....	34
TABLEAU 2: RECOMMANDATIONS DES VACCINATIONS PAR LE HAUT CONSEIL DE SANTE PUBLIQUE.....	43
TABLEAU 3 : SURVIE DES PATIENTS APRES ALLOGREFFE DE CSH DE 2011 A 2020.....	47
TABLEAU 4 : PROTOCOLES DE CONDITIONNEMENT POUR LESQUELS DES TABLEAUX SYNTHETIQUES ONT ETE REALISES	69
TABLEAU 5 : DUREE MOYENNE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....	75
TABLEAU 6 : ÉVALUATION PAR LES PATIENTS DES THEMES ABORDES AU COURS DES ENTRETIENS.....	80

Liste des annexes

ANNEXE 1: FICHE DE POCHE DES COMPETENCES DE POSTURE EN ENTRETIEN DE LA SFPC	87
ANNEXE 2 : AIDE AU RECUEIL D'INFORMATION DURANT LA CONSULTATION PRE-GREFFE	89
ANNEXE 3 : ANTICIPATION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES CHIMIOOTHERAPIES ADMINISTREES AU COURS DU CONDITIONNEMENT (LISTE NON EXHAUSTIVE)	90
ANNEXE 4 : FICHE PHARMACIEN DE LA CICLOSPORINE	92
ANNEXE 5 : FICHE PHARMACIEN DU MYCOPHENOLATE MOFETIL	95
ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE EFFECTUE AU COURS DU 3 ^E ENTRETIEN POUR PATIENTS AYANT REÇU UNE ALLOGREFFE DE CSH	97
ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE POUR LES PATIENTS AYANT REÇU UNE ALLOGREFFE DE CSH AVANT LA MISE EN PLACE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES	101
ANNEXE 8 : EXEMPLE DU TABLEAU DE SYNTHESE DU CONDITIONNEMENT PAR TBF	105
ANNEXE 9 : FICHE PATIENT "MON TRAITEMENT PAR MYCOPHENOLATE (CELLCEPT®) "	105
ANNEXE 10 : FICHE PATIENT "MON TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE (NEORAL®)"	108
ANNEXE 11 : PLAN DE PRISE MEDICAMENTEUX	110

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BMO : Bilan médicamenteux optimisé

CHRU : Centre Hospitalier Régionale Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CSH : Cellules souches hématopoïétique

CYP : Cytochrome P

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EP : Entretien pharmaceutique

EPO : Érythropoïétine

ETP : Éducation thérapeutique du patient

G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor

GHS : Groupe homogène de séjour

GvL : Greffon contre leucémie

GvH : Maladie de greffon contre l'hôte

GvHc : Maladie de greffon contre l'hôte chronique

HDJ : Hospitalisation de jour

HLA : Human Leukocyte Antigen

ICT : Irradiation corporelle totale

IDE : Infirmier(ère) diplômé(e) d'état

IM : Interaction médicamenteuse

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IV : Intraveineux

LAL : Leucémie aiguë lymphoïde

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

MAC : Myeloablative Conditioning

MO : Moelle Osseuse

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RIC : Reduced Intensity Conditioning

RR : Risque relatif

SAL : Sérum anti-lymphocytaire

TBI : Total body irradiation

SFGM-TC : Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

UPSI : Unité Protégée de Soins Intensifs

Introduction

La pharmacie clinique est une discipline en plein développement dont l'un des objectifs principaux, est la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

Les patients en onco-hématologique et plus particulièrement ceux suivis pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) font partie d'une population complexe dont la prise en charge nécessite l'instauration de nombreux traitements. Les chimiothérapies administrées au cours du conditionnement suivies de l'instauration de traitements immunosuppresseurs en prophylaxie de la réaction de greffon contre l'hôte font de ces patients une population à risque de développer de nombreuses complications.

L'observance médicamenteuse ayant un impact important sur la guérison et la prévention de ces complications, il est primordial d'apporter aux patients les outils nécessaires pour une adhésion médicamenteuse optimale.

La première partie de ce travail abordera les informations générales concernant le conditionnement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ses indications ainsi que les différentes complications pouvant être observées durant le suivi de la greffe et les traitements prophylactiques qui en découlent. Un état des lieux de l'allogreffe des CSH au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours sera également effectué.

Dans une deuxième partie, il sera abordé la conception des entretiens pharmaceutiques en coopération avec le service de soin ainsi que la réalisation des outils pharmaceutiques nécessaires à ces entretiens. Nous aborderons également les caractéristiques et le retour d'expérience de la première population ayant participé aux entretiens mis en place.

Partie 1 : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I. Généralités

I.1. Les cellules souches hématopoïétique

Les CSH sont fabriquées par la moelle osseuse (MO). Ce sont des cellules immatures qui sont à l'origine des différentes cellules du sang (hématies, leucocytes et plaquettes) par un processus appelé l'hématopoïèse.

La MO est située chez l'adulte dans les os courts et plats du squelette, notamment au niveau du sternum, des côtes, du bassin, du crâne et des vertèbres.

Les CSH sont présentes en faible nombre dans la MO et possèdent des caractéristiques particulières : (1)

- Elles sont multipotentes, elles peuvent ainsi donner naissance à toutes les cellules de l'hématopoïèse,
- Ce sont des cellules quiescentes, leur permettant ainsi d'assurer leur viabilité durant quelques semaines alors qu'elles manquent d'une ou plusieurs substances nutritives (2),
- Elles ont une capacité d'auto-renouvellement.

Sous l'influence de facteurs stimulants, les CSH vont se différencier vers l'une des lignées cellulaires par la formation d'un progéniteur commun myéloïde ou d'un progéniteur commun lymphoïde.

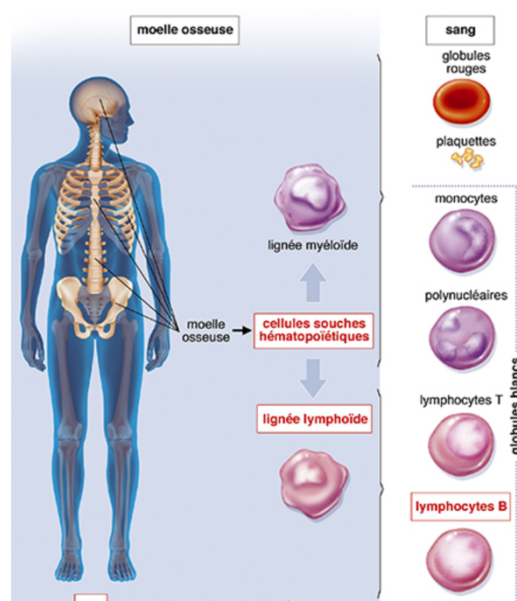


Figure 1 : Formation des cellules sanguines (3)

I.2. L'allogreffe

L'allogreffe de CSH est une thérapie cellulaire utilisée comme traitement des hémopathies malignes, des hémopathies non malignes et des déficits immunitaires primitifs.

Elle consiste à prélever un greffon de CSH chez un donneur compatible puis à l'injecter chez un receveur malade après une chimiothérapie dite de « conditionnement ».

Afin de réussir au mieux la greffe, les cellules souches doivent provenir d'un donneur sain dont le tissu est génétiquement compatible avec celui du receveur. Idéalement, il est recherché un donneur apparenté dont la compatibilité HLA est identique, on parle alors de donneur géno-identique.

Si aucun donneur géno-identique n'est trouvé, il est possible de faire appel à une banque de donneur afin de trouver un donneur non apparenté ayant une compatibilité HLA identique, dit phéno-identique. Plus le degré d'inadéquation entre le système HLA du donneur et celui du receveur est élevé, plus le risque de complications sévères liées à la greffe est élevé.

En 2020, 1878 allogreffes de CSH ont été réalisées en France, pour un total de 1857 patients.

(4)

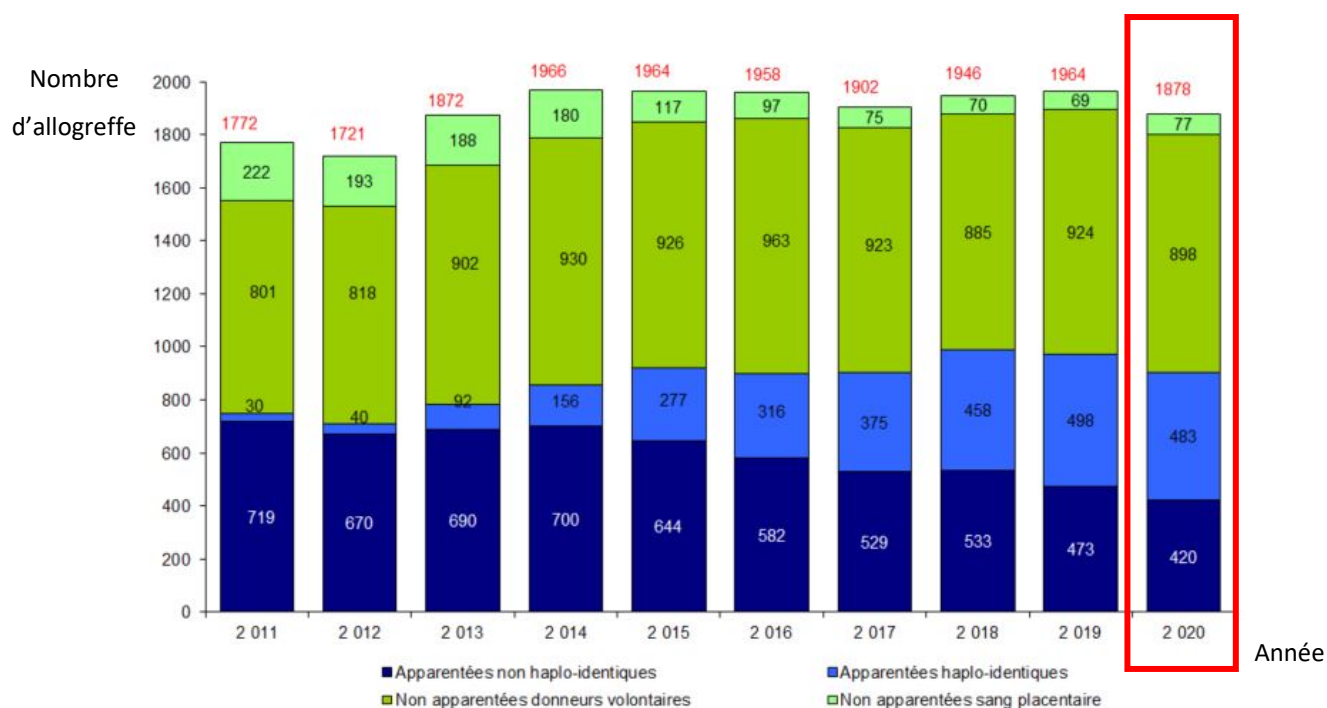


Figure 2 : Évolution du nombre d'allogreffe de CSH selon le type de donneur

Une fois le donneur identifié, l'allogreffe de CSH débute par un conditionnement du patient par radiothérapie et/ou chimiothérapie permettant une myéloablation et une immunodépression de l'hôte afin d'éviter le rejet de la greffe, il s'ensuit alors une période d'aplasie.

La transfusion des CSH permet ensuite la reconstitution hématopoïétique à partir du greffon sain ainsi qu'une reconstitution immunologique ayant un effet bénéfique de lutte du greffon contre les cellules malignes du receveur (« greffon contre la leucémie » ou GvL)(5).

Ainsi, plus qu'un rôle de remplacement de la MO, l'allogreffe est une véritable immunothérapie.

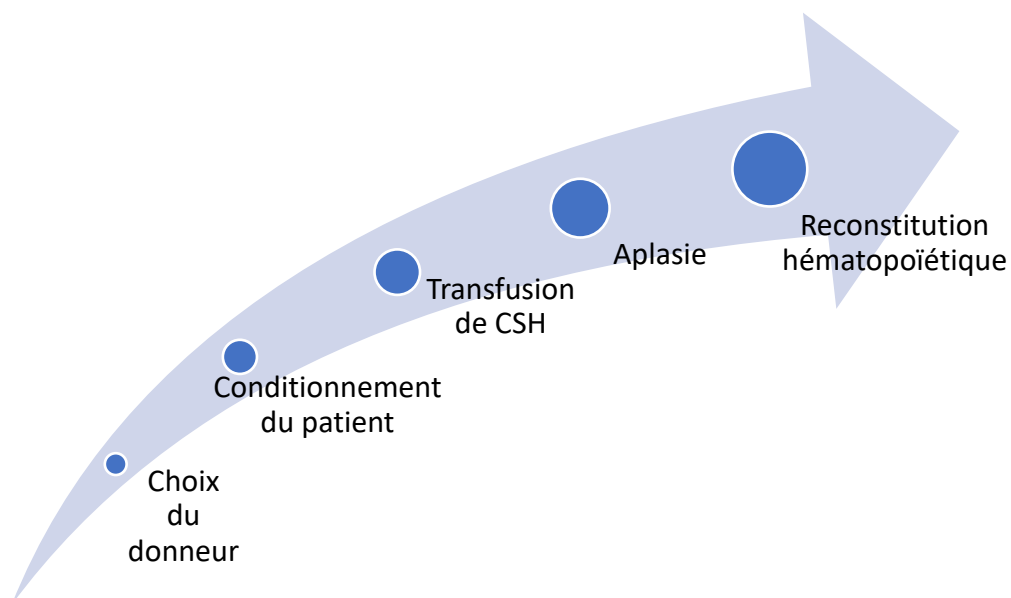


Figure 3 : Différentes étapes de la greffe de CSH

I.3. Provenance des cellules du greffon

Les CSH sont présentes à l'état naturel dans le sang placentaire à la naissance et dans la moelle osseuse tout au long de la vie.

Il est donc possible de prélever les CSH directement en intra-osseux dans la moelle osseuse d'un donneur ou dans le sang placentaire du cordon ombilical après accouchement(6).

Elles peuvent également être mobilisées afin de les faire parvenir jusqu'au sang périphérique à partir de la moelle. Elles sont ensuite prélevées pour le don par cytaphrèse.

En fonction de la provenance des CSH, les procédures de prélèvement et de manipulation du produit cellulaire ainsi que la composition cellulaire du prélèvement vont varier. Cette différence de composition cellulaire peut alors entraîner des conséquences cliniques chez le receveur.

1.3.a) Prélèvement de moelle osseuse

Il s'agit de la première technique de prélèvement de CSH. Le prélèvement de MO est réalisé sous anesthésie générale au bloc opératoire et consiste à aspirer la MO au niveau des crêtes iliaques postérieures à l'aide de trocars.

Chaque aspiration permet de prélever 5 à 10 mL de MO. Afin d'obtenir un prélèvement efficace, l'opérateur doit changer de position du trocart à chaque aspiration. Durant le prélèvement, la numération du nombre de cellules nucléées totales collectées permet d'évaluer la qualité du greffon. La quantité de cellules nucléées totale nécessaire à la réalisation de l'allogreffe est de $2 \text{ à } 4 \times 10^8$ cellules nucléées totales/kg de poids de receveur. Toutefois, la quantité de cellules pouvant être prélevées est limitée par le volume maximal de moelle prélevé qui est de 20 mL/kg de poids du donneur.

L'inconvénient principal de cette méthode est la douleur engendrée par le prélèvement nécessitant une anesthésie générale du donneur.

1.3.b) Prélèvement dans le sang placentaire du cordon ombilical

Le prélèvement dans le sang de cordon ombilical doit être réalisé à l'issue de l'accouchement par ponction de la veine ombilicale dès le clampage du cordon. Deux ponctions, une distale et une proximale, sont réalisées par la sage-femme. Ce prélèvement n'a aucune conséquence pour le nouveau-né ou pour la mère.

Le sang ombilical recueilli est ensuite adressé à la banque de cellules pour la cryopréservation.

Dans ce type de greffon, les cellules souches sont plus immatures et pauvres en lymphocytes T, réduisant ainsi l'incidence des GvH.

1.3.c) Prélèvement du sang périphérique

A l'état normal, chez l'Homme, il y a peu de CSH dans le sang. C'est pourquoi, avant de réaliser le prélèvement, il est nécessaire de faire passer les CSH de la moelle osseuse vers le sang périphérique. On parle alors de mobilisation des CSH.

Cette mobilisation des CSH chez le donneur sain, s'effectue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques tel que du granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) à une dose de 10 µg/kg/J pendant 5 à 7 jours.

Le prélèvement des CSH se fait quatre à cinq jours après le début de la stimulation dont la collecte est effectuée par cytophérèse.

La cytophérèse consiste à séparer les différents constituants du sang par centrifugation. La couche de cellules mononucléées, dans laquelle sont situées les CSH, est ensuite prélevée.

Le nombre de CSH nécessaire pour réaliser une allogreffe est généralement de 4 à 8 x 10⁶ CD34+/kg.

L'inconvénient principal d'un greffon de CSH périphériques est qu'il contient dix fois plus de lymphocytes qu'un greffon médullaire. Ceci entraîne un taux de maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHc) chez le receveur plus élevé qu'après une allogreffe de MO (7). Cependant, cette richesse du greffon provenant des CSH a un effet protecteur vis-à-vis du rejet de greffe (8)

Au cours des années, le prélèvement de cellules couches périphériques est devenu de plus en plus courant. En 2020 en France, celui-ci représentait 77% des modalités de prélèvement (4) (Figure 4).

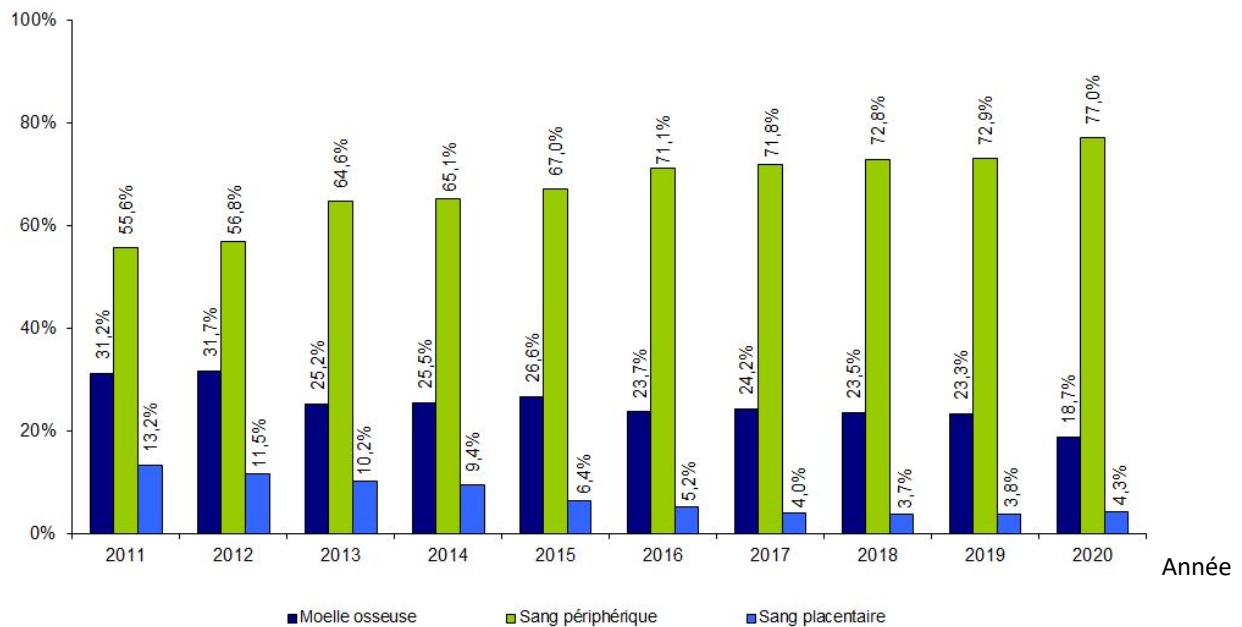


Figure 4 : Évolution de la répartition des sources de greffon de CSH allogéniques

I.4. Choix du donneur

I.4.a) Compatibilité HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou système HLA (Human Leukocyte Antigen) est à l'origine de la reconnaissance du soi et du non soi par le système immunitaire, ainsi il va déterminer la compatibilité entre le donneur et le receveur.

Les gènes codant pour le HLA sont situés sur le chromosome 6, comprenant deux régions principales codant pour des molécules assurant la présentation des antigènes au niveau des récepteurs des lymphocytes T.

Ces molécules présentatrices d'antigène sont distinguées en deux classes :

- Les molécules de classe I qui sont codées par les locus HLA-A, B et C,
- Les molécules de classe II qui sont codées par les locus HLA DR, DQ et DP.

Les gènes du système HLA sont très polymorphes, ils sont exprimés de manière codominante (haplotype de la mère et du père) et sont transmis à la descendance par haplotype complet.

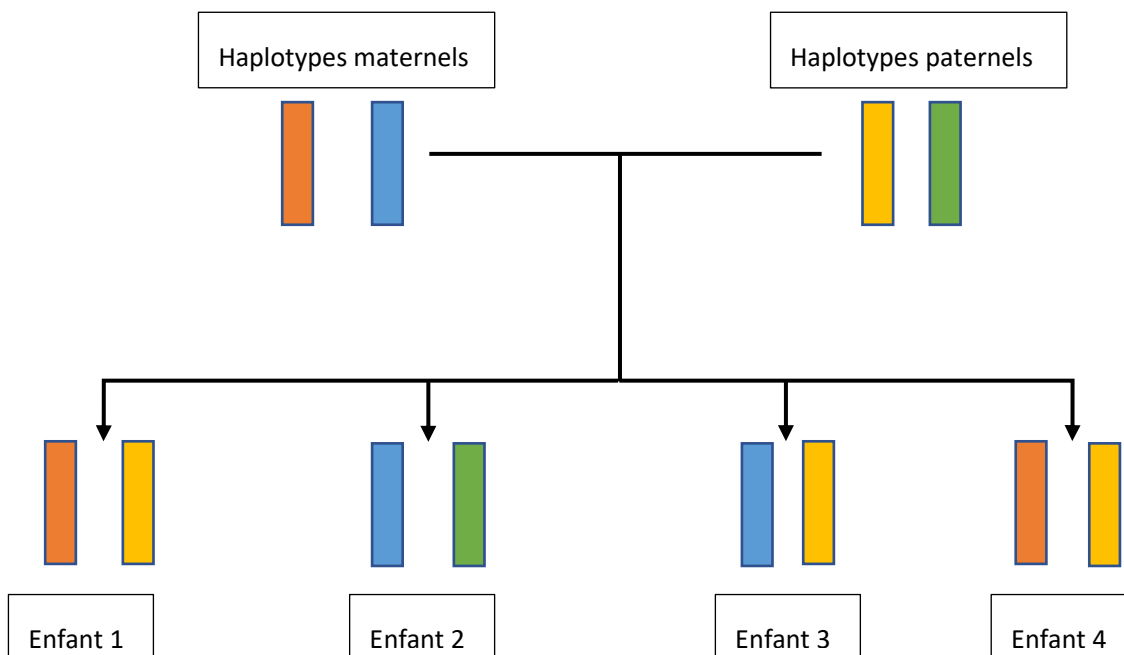


Figure 5 : Transmission haplotype HLA

La Figure 5 représente un exemple de transmission d'haplotype. Chaque parent transmet un haplotype à chaque enfant. Les enfants 1 et 4 partagent les mêmes haplotypes HLA, ils sont géno-identiques. Les enfants 2 et 3 ont un haplotype en commun, ils sont haplo-identiques.

Le système HLA a un rôle crucial dans l'allogreffe de CSH, il est donc un critère principal du choix du donneur quel que soit le type de greffe. En effet, la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des molécules du système HLA des cellules du donneur peut conduire à la lyse des cellules transplantées. Par ailleurs, certaines études ont prouvé qu'il y avait un impact négatif en termes de survie globale et une augmentation de GvH en cas d'incompatibilité HLA. (9)

Dans un premier temps, un donneur ayant un système HLA identique dans la fratrie (frère ou sœur) du patient à greffer est recherché, on parle alors de donneurs géno-identiques. Dans ce cas, le donneur et le receveur ont reçu le même haplotype maternel et paternel.

Si aucun donneur familial avec HLA identique n'est trouvé, on recherche un donneur dans les fichiers des donneurs volontaires de moelle. On parle alors de donneur phéno-identique (greffe 10/10) si celui-ci a la même identité allélique HLA-A, B, C, DRB1 et DQB1

Enfin si aucun donneur phéno-identique 10/10 n'a été trouvé mais que la greffe est absolument nécessaire, il est possible d'effectuer une greffe familiale haplo-identique. Dans ce cas, le donneur et le receveur ont en commun un haplotype paternel ou maternel. Il sera également possible d'effectuer une greffe phéno-identique avec une incompatibilité au niveau du système HLA. Cependant, en cas d'incompatibilité sur les locus HLA-A, B, C, DRB1 une augmentation du risque de GvH et une diminution de la survie sont observés (9).

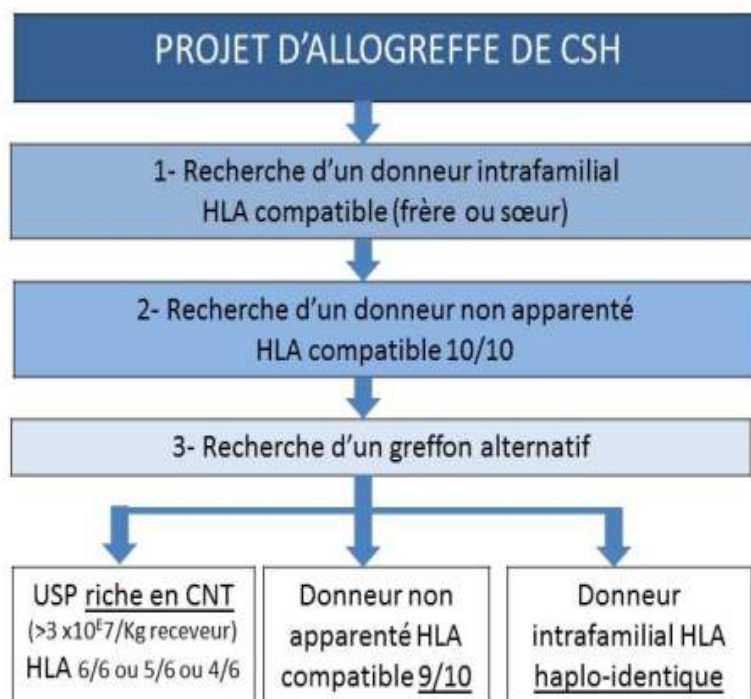


Figure 6 : Arbre décisionnel d'un projet d'allogreffe (10)

1.4.b) Bilan pré-greffe du donneur et du receveur

L'objectif du bilan pré-greffe est d'évaluer l'état clinique du patient afin d'adapter au mieux sa prise en charge tout au long de son parcours de greffe.

Comme dit précédemment, un typage HLA est effectué chez le donneur et le receveur. Un bilan viral complet comprenant une sérologie hépatique, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cytomégalovirus (CMV) et virus d'Epstein-Barr (EBV) est également réalisé.

La présence d'une infection active VIH ou hépatite B ou C ne représente pas une contre-indication à la réalisation d'une allogreffe, cependant une prise en charge spécifique sera instaurée tel qu'une surveillance rapprochée. Un traitement peut être mis en place car des aggravations menaçant le pronostic vital sont possibles.

Il est également réalisé chez le receveur un bilan des comorbidités. Ainsi, en fonction des comorbidités, une adaptation du conditionnement peut être réalisée. Les examens complémentaires effectués sont :

- Un bilan de la fonction rénale : créatinine, débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Un bilan hépatique : ALAT, ASAT, bilirubine
- Un bilan cardiaque : électrocardiogramme, échographie cardiaque
- Un bilan des fonctions respiratoires

Un bilan radiologique peut également être réalisé en fonction de la pathologie initiale. Celui-ci peut comprendre un scanner thoracique, une IRM cérébrale ou des échographies.

Chez le donneur, il sera vérifié l'absence d'affections transmissibles, de contre-indication à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et de contre-indication à l'anesthésie.

II. Indications de l'allogreffe de CSH

Les hémopathies malignes représentent 90% des indications d'allogreffe de CSH (4).

D'après les données de l'agence de biomédecine en 2020, les quatre principales indications sont la leucémie aiguë myéloblastique (44%), la leucémie aiguë lymphoblastique (12,8%), la myélodysplasie (12,4%) et les lymphomes non hodgkiniens (5,6%).

Outre les hémopathies malignes, l'allogreffe permet le traitement des pathologies non malignes telles que l'aplasie médullaire, les déficits immunitaires sévères, la drépanocytose et les thalassémies.

Les indications des allogreffes de CSH et leur proportion sont résumées dans la Figure 7.

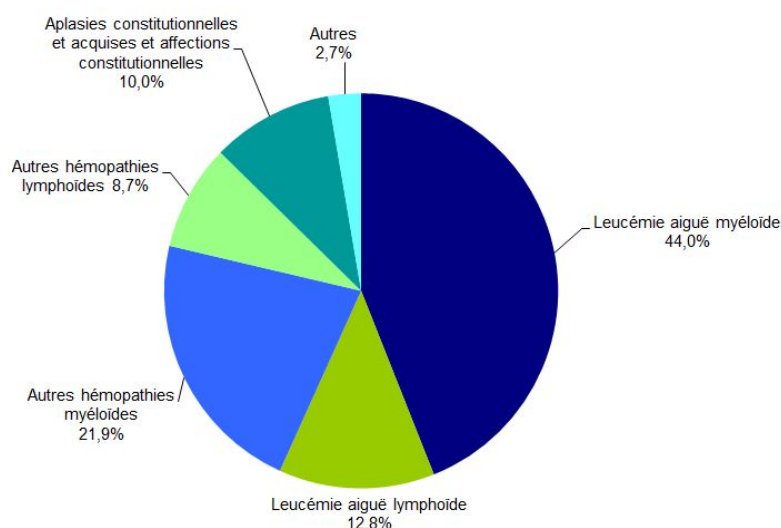


Figure 7: Répartition des indications des allogreffes de CSH en 2020 (4)

III. Conditionnement

Le conditionnement permet de préparer le patient à recevoir sa greffe. Celui-ci joue un rôle essentiel dans l'allogreffe de CSH et a ainsi trois objectifs :

- Détruire la moelle afin de créer un espace suffisant pour la greffe,
- Assurer une immunosuppression du receveur afin de permettre la prise de la greffe, et de prévenir le rejet de greffe en détruisant le système immunitaire du receveur,
- Détruire les cellules tumorales du receveur.

On distingue trois types de conditionnement en fonction de leur intensité : myéloablatif, non myéloablatif et d'intensité réduite. (11)

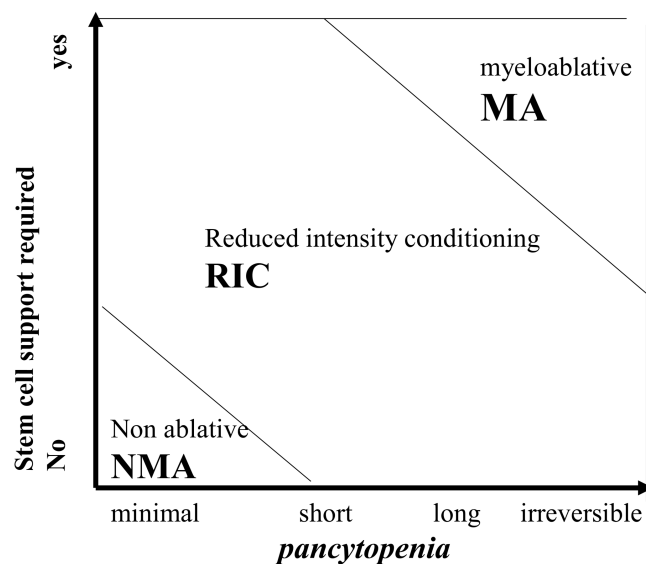


Figure 8 : Différents types de conditionnement en fonction de la durée de la pancytopenie et la nécessité d'une greffe de CSH

III.1. Le conditionnement myéloablatif

Le conditionnement myéloablatif entraîne l'éradication complète de la MO du patient. Pour cela, il est nécessaire d'administrer au patient de fortes doses de cytotoxiques tel que le busulfan, plus ou moins associé à une irradiation corporelle totale (ICT). A la suite de ce type de conditionnement, la reconstitution hématologique n'est possible qu'après l'apport d'un greffon.

Ce conditionnement augmente l'éradication des cellules tumorales et donc la chance de l'éradication de la maladie. En revanche, il entraîne une mortalité toxique importante, déconseillant celui-ci aux patients âgés de plus de 50 ans. (12)

III.2. Le conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif

Depuis quelques années, sont apparues des conditionnements d'intensité réduite (RIC : Reduced Intensity Conditioning) ainsi que des conditionnements non myéloablatif. Au cours de ce type de conditionnement, la MO du patient n'est pas totalement détruite.

Ces conditionnements reposent sur les principes suivants :

- L'effet GvL observé au cours de l'allogreffe permet un effet antitumoral,
- La destruction de la moelle du receveur par le conditionnement n'est pas indispensable à la prise de la greffe.

Ainsi, son objectif principal est d'assurer une immunosuppression du receveur de la greffe. L'effet antitumoral sera alors assuré par l'effet GvL de la greffe.

Les conditionnements d'intensité réduite ont pour avantage une meilleure tolérance avec moindre toxicité extra-hématologique. Ils peuvent donc être proposés à des patients plus âgés ou plus fragiles (13).

III.3. Choix du type de conditionnement

Plusieurs éléments vont permettre de déterminer le conditionnement que va recevoir le patient.

En effet, les critères retenus pour le choix du conditionnement sont les suivants :

- Le type de pathologie traitée et son stade évolutif au moment de la greffe,
- La compatibilité entre le donneur et le receveur : donneur familial géno-identique, donneur familial phéno-identique ou donneur non apparenté HLA identique,
- Les caractéristiques du receveur : son âge, sa condition physique ainsi que la présence ou non de comorbidités.

Plus le protocole est intense et myéloablatif, plus sa toxicité sera importante et l'effet GvL aura moins d'importance pour l'effet anti-tumoral. A l'inverse, les conditionnements d'intensité réduite étant moins toxiques, leur effet repose ainsi d'avantage sur l'effet GvL pour la prévention des rechutes.

Chez un patient jeune en bonne santé ou devant une pathologie agressive, un conditionnement intensif sera privilégié.

Dans une situation de rémission complète, ou chez un patient âgé ou ayant des comorbidités, un conditionnement d'intensité réduite sera préféré.

III.4. Composition du conditionnement

III.4.a) Irradiation corporelle totale (ICT)

Au cours du conditionnement, il est possible d'effectuer une irradiation corporelle totale (ICT) (ou TBI : total body irradiation) pouvant aller de 2 à 12 grays suivant le degré de myéloablation souhaité plus ou moins associée à une chimiothérapie.

Les effets secondaires principaux comprennent des nausées, vomissements, céphalées et peuvent être prévenus par l'administration de corticoïdes et d'antiémétiques (14).

III.4.b) Chimiothérapies

Plusieurs types de chimiothérapie sont utilisés au cours du conditionnement. La durée, la dose ainsi que le nombre d'administrations des chimiothérapies sont dépendants du type de conditionnement envisagé. Les effets indésirables communs aux chimiothérapies sont les suivants :

- La toxicité hématologique qui est un effet attendu au cours du conditionnement,
- Des troubles digestifs comprenant les nausées et vomissements qui sont prévenus à l'aide d'une prémédication par des antiémétiques tels que ceux appartenant à la classe des sétrons,
- Des mucites pour lesquelles des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium ou un traitement par laser de faible puissance peuvent diminuer leur incidence ou leur sévérité.

Nous verrons ensuite quelques exemples de chimiothérapies utilisées au cours des conditionnements :

Le **busulfan** est un agent alkylant induisant des lésions à l'ADN. Un des effets indésirables principal du busulfan est la survenue de crises convulsives, c'est pourquoi un anticonvulsivant tel que le clonazepam doit être administré au patient en prémédication 12h avant l'administration et maintenu 24h après la fin du dernier busulfan.

La **fludaradine** est un analogue des bases purines de l'ADN. Elle entraîne par conséquent une inhibition de la synthèse de l'ADN par l'inhibition de l'ADN polymérase. Elle est administrée sous forme de phosphate de fludarabine qui est une prodrogue de la fludarabine.

Le **thiotepa** est également un agent alkylant agissant par interaction sur l'ADN notamment utilisé en association avec la fludaradine et le busulfan. Il est métabolisé par les CYP 3A4 et 2B6 en métabolite actif : le TEPA (triéthylènegosphoramide)

Le **cyclophosphamide** est un agent alkylant agissant par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes. C'est une pro-drogue inactive dont le métabolisme par le cytochrome P (CYP) 450 abouti à la formation d'une moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique). C'est pourquoi une hyperhydratation associée à l'administration de Mesna®(uromitexan) en prémédication sont nécessaires afin de protéger la vessie. Son métabolisme peut également être perturbé par la co-administration avec des inducteurs enzymatiques (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques) ou des inhibiteurs enzymatiques (risque de diminution de l'efficacité du traitement).

Ces chimiothérapies sont ensuite associées dans des protocoles établis en fonction de leur intensité (Figure 9)(15).

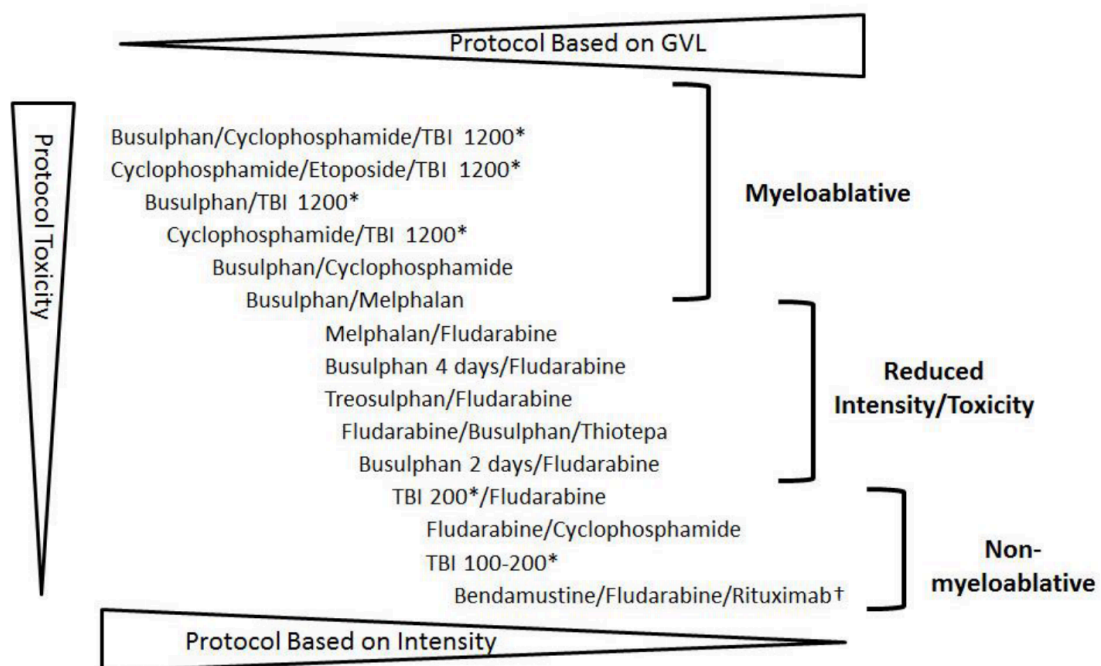


Figure 9 : Protocoles de conditionnement en fonction de leur intensité

IV. Grefe

IV.1. Secteur protégé

La greffe doit être administrée au patient au sein d'un service adapté et dédié à ce type de patients, on parle alors de « secteur protégé ». Ce secteur doit avoir un environnement maîtrisé, c'est pourquoi les chambres individuelles des patients doivent être en surpression et munies d'une filtration de l'air par des filtres HEPA (highly efficient particle absorption)(16) .

IV.2. Administration

Avant l'administration des CSH au patient, il est recommandé d'effectuer une prémédication par antihistaminiques ou par corticoïdes afin d'éviter des réactions à la perfusion.

Le greffon est alors contenu dans une poche de transfusion et administré par voie intraveineuse.

La transfusion est débutée lentement puis le débit est augmenté progressivement en fonction de la tolérance du patient. Le temps de transfusion est de 20 min à 1h30 en fonction du volume de la poche.

Durant l'administration, les fonctions cardiaques et respiratoires du patient sont surveillées.

V. Complications et traitements post-grefe

V.1. L'aplasie

L'aplasie consécutive à la chimiothérapie effectuée au cours du conditionnement, correspond à la période durant laquelle la MO ne produit plus de cellules hématologiques.

Il en résulte une diminution des trois lignées de cellules sanguines.

La **leucopénie** entraîne un risque d'infection, c'est pourquoi, le patient est isolé au cours de son hospitalisation en isolement protecteur.

L'**anémie** peut se manifester par une asthénie et un essoufflement à l'effort. Des culots globulaires sont administrés au patient afin de maintenir un taux satisfaisant d'hémoglobine.

La **thrombopénie** entraîne un risque hémorragique. Des transfusions de culots plaquettaires sont administrées au patient en fonction de son nombre de plaquettes ou en cas de saignement.

Durant l'aplasie, le patient est hospitalisé dans un environnement protecteur permettant une prophylaxie contre les infections.

C'est pourquoi, il est placé dans une chambre isolée équipée d'un air filtré avec un flux laminaire et dont la pression est maintenue supérieure à celle du sas, permettant d'éviter l'entrée d'air contaminé dans la chambre.

Le personnel en contact avec le patient doit être équipé d'une tenue professionnelle propre et adaptée, d'un masque, d'une charlotte et de sur-chaussures. Enfin, tout élément devant entrer dans la chambre doit être désinfecté.

V.2. Réaction du greffon contre l'hôte

La maladie de réaction du greffon contre l'Hôte (GvH) est une complication fréquente après transplantation de CSH. Elle peut être sévère et mettre en jeu le pronostic vital.

La GvH est une réaction par laquelle les cellules immunocompétentes du donneur reconnaissent et attaquent les tissus de l'hôte chez un receveur immunodéprimé.

En 1966, Billingham décrit 3 conditions nécessaires au développement de GvH (17). Premièrement, le greffon doit posséder des cellules immunocompétentes. Deuxièmement, l'hôte doit exprimer des antigènes absents chez le donneur entraînant ainsi une stimulation des cellules immuno-compétentes du donneur. Enfin, l'hôte doit être immunodéprimé, le rendant incapable de produire une réponse efficace pour éliminer les cellules transplantées.

Ce mécanisme entraîne alors des dommages tissulaires par les lymphocytes T. La GvH affecte essentiellement la peau, les muqueuses, le tractus gastro-intestinal et le foie.

Entre 35 à 50% des patients recevant une allogreffe de CSH vont développer une GvH aigüe. Cependant, le risque de développer une GvH dépend de plusieurs facteurs tels que la source

de cellules souches, l'âge du patient, le conditionnement effectué ainsi que le traitement utilisé pour la prophylaxie de la GvH (18).

V.2.a) La GvH aiguë

La GvH aiguë apparaît classiquement dans les 100 premiers jours suivant la greffe. Elle peut cependant survenir au-delà des 100 premiers jours, on parle alors de GvH persistante ou tardive.

Au cours de la GvH aiguë, le patient peut présenter un rash maculo-papuleux voir un décollement bulleux dans les formes sévères d'atteinte cutanée. En cas d'atteinte du foie, on observe un ictère cholestatique pouvant être associé à une cytolyse et une insuffisance hépatocellulaire. En cas d'atteinte du tube digestif, le patient peut présenter une anorexie, des nausées et vomissement, des diarrhées voire une hémorragie digestive. La sévérité de la GvH aiguë dépend du nombre d'organes atteints ainsi que de l'étendue des lésions.

Une classification a été établie pour chacun des trois organes principaux atteints (19).

<u>Stade</u>	<u>Peau</u>	<u>Foie</u>	<u>Tube digestif</u>
1	Rash maculo-papuleux touchant moins de 25% de la surface corporelle	Bilirubine = 2-3 mg/dL	Diarrhées entre 500-1000 mL/J ou 3-4 épisodes par jour
2	Rash maculo-papuleux atteignant 25 à 50% de la surface corporelle	Bilirubine = 3,1-6 mg/dL	Diarrhées entre 1000 et 1500 mL/J ou 5-7 épisodes par jour
3	Rash maculo-papuleux atteignant plus de 50% de la surface corporelle	Bilirubine = 6,1-15mg/dL	Diarrhée > 1500 mL/J ou plus de 7 épisodes par jour
4	Erythrodermie généralisée associée à la formation de bulles et une desquamation supérieure à 5% de la surface corporelle	Bilirubine >15 mg/dL	Douleurs abdominales associées ou non à un ileus

Tableau 1 : classification de la GVH aigue en fonction des organes atteints

V.2.b) La GvH chronique

La GvH chronique (GvHc) se produit plus tardivement que la GvH aigüe, cependant elle peut survenir dans n'importe quel délai suivant la greffe. Ainsi, seuls les symptômes du patient permettent de différencier la GvHc de la GvH aigüe. La GvHc peut atteindre de nombreux organes tels que la peau, les phanères, les yeux, les organes génitaux, le foie et le tube digestif. Ainsi, le patient peut présenter par exemple une poikilodermie, des lésions buccales lichénoïdes, un syndrome sec au niveau de la bouche et des yeux ou bien une myosite.

V.2.c) Réaction de greffon contre la leucémie

La réaction du greffon contre la leucémie (GvL) est un effet positif de la réaction du greffon contre l'hôte. Durant cette réaction, les lymphocytes T du donneur vont être responsable de la destruction des cellules tumorales. Comme on peut le voir sur la Figure 10, la probabilité de rechute diminue lorsque le patient développe une GvH aigüe ou chronique par rapport aux patients n'ayant pas développé de GvH (20).

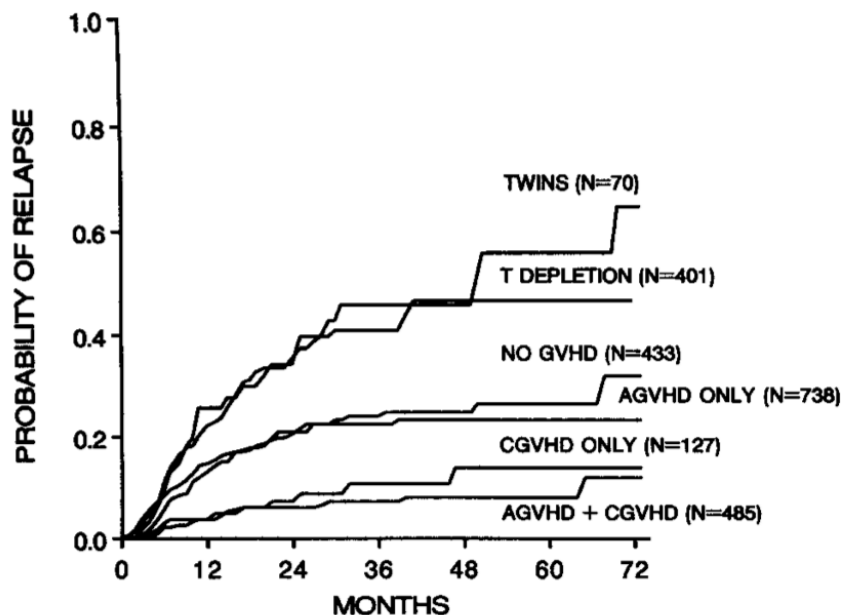


Figure 10 : Probabilité de rechute après une transplantation de CSH en fonction du développement de GvH

V.2.d) Prophylaxie de la GvH

Au cours d'un conditionnement myéloablatif, l'association de ciclosporine et de méthotrexate est le traitement prophylactique de référence. Un traitement par Thymoglobuline® peut être associé en cas de donneur non apparenté (21).

En ce qui concerne le conditionnement non myéloablatif, la prophylaxie de référence est la ciclosporine associée au mycophénolate mofétil.

i) Prophylaxie par immunosuppresseurs

- **Ciclosporine (Néoral®)**

La ciclosporine inhibe la calcineurine permettant de bloquer la production et la libération de lymphokines notamment l'interleukine 2 qui sont des facteurs de croissance des lymphocytes T. Le traitement est débuté la veille de la greffe en intraveineux à la dose de 3mg/kg/J en deux perfusions.

La ciclosporinémie avec une cible de 100 à 300 ng/mL effectuée en résiduelle permet par la suite d'adapter les doses du médicament.

- **Méthotrexate**

Le méthotrexate est un antimétabolite administré après la greffe à la dose de 15 mg/m² à J1 puis 10mg/m² à J3 et J6. A faible dose, celui-ci exerce une activité anti-inflammatoire en inhibant la synthèse d'ADN et donc la prolifération des lymphocytes T.

L'association de méthotrexate avec la ciclosporine a démontré au cours d'une étude (22) une meilleure efficacité de prévention de la GvH aigue par rapport à un traitement par ciclosporine seule.

- **Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)**

Le mycophénolate mofétil va inhiber la synthèse des nucléotides à base de guanine, par conséquent, il inhibe la synthèse de l'ADN et entraîne l'apoptose des lymphocytes. Sa posologie est de 15 mg/kg par prise 2 à 3 fois par jour.

Le mycophénolate Mofétil est utilisé après les conditionnements non myéloablatifs et dans les greffes avec donneur avec incompatibilité HLA 9/10 et haplo-identique.

ii) Sérum anti-lymphocytaire

La Thymoglobuline® est un sérum anti-lymphocytaire (SAL) obtenu à partir du lapin et est constitué d'anticorps d'animaux dirigés contre les lymphocytes T humains. Elle est administrée à la dose de 2,5 mg/kg/J durant 2 jours.

Son objectif est de faciliter la prise de greffe et d'empêcher la GvH. Pour cela, il va à la fois neutraliser les lymphocytes du receveur et ceux du donneur même si le greffon est administré après l'injection de SAL.

Son principal effet indésirable est la forte réaction allergique pouvant entraîner de la fièvre, une éruption ainsi que des douleurs abdominales. Une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques de type Polaramine® est alors nécessaire.

V.2.e) Traitement curatif de la GvH

i) Corticoïdes

Le traitement curatif de référence de la GvH repose en première ligne sur une corticothérapie.

En cas de GvH légère, un traitement par dermocorticoïde peut être instauré. Sur le visage, les creux axillaires et l'aîne, il est possible de débiter par un corticoïde peu puissant tel que de l'hydrocortisone (23).

Une crème hydratante comme le Dexeryl® comprenant du glycérol, de la paraffine et de la vaseline est également recommandée après l'application des dermocorticoïdes.

Il convient également d'instaurer une protection contre les UVA / UVB et d'éviter la prescription d'agents photo-sensibilisants.

Au cours d'une GvH aiguë modérée ou sévère, le traitement de référence est la prednisone à 2 mg/kg/jour. En cas d'atteinte du tube digestif, un traitement agissant au niveau local tel que le budésonide à 9 mg par jour sera instauré. En cas de progression de la GvH aiguë après 3 à 5 jours de traitement, on parle alors de GvH réfractaire à la corticothérapie.

La prise en charge de la GvHc est basée sur un traitement par prednisone à 1mg/kg/jour.

ii) Ruxolitinib (Jakavi®)

Le ruxolitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de JAK1 (Janus kinase 1) et de JAK2 (Janus kinase 2) entraînant une réduction de la prolifération des cellules T effectrices du donneur, une suppression de la production de cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une altération des cellules présentatrices d'antigènes.

Depuis le 31 mars 2022, le ruxolitinib possède une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la GvH pour les patients ayant une réponse inadéquate aux traitements par corticoïdes (24). Le traitement doit être instauré à la dose de 10 mg deux fois par jour (25).

V.3. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont une cause de morbidité et de mortalité après l'allogreffe de CSH.

Dans les suites de la greffe, le patient présente une aplasie et une toxicité des muqueuses induite par les chimiothérapies administrées au cours du conditionnement. Ainsi, cette immunodéficience le prédispose à développer des infections opportunistes.

Le type de conditionnement, la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, les traitements par immunosuppresseur, la présence de cathéter ainsi que le degré de neutropénie sont également des facteurs influençant le risque de développer une infection.

On différencie trois périodes à risque d'infection : le mois suivant l'allogreffe (J0 à J30), de 1 à 3 mois post allogreffe et enfin les infections retardées à plus de trois mois (26).

V.3.a) Risque d'infections de J0 à J30

Durant cette période, le patient présente un risque d'infection du fait de sa neutropénie, de la dégradation de sa muqueuse digestive ainsi que de la présence de cathéter. La durée de la neutropénie varie en fonction du type de conditionnement. Au cours d'un conditionnement myéloablatif, la neutropénie persiste 15 à 30 jours après la greffe tandis que celle-ci persiste 5 à 7 jours en cas de conditionnement non myéloablatif.

Durant ce premier mois, le patient est à risque de développer des infections par des bactéries à gram positif, notamment le staphylocoque, provenant de son cathéter et de bactéries à gram négatif provenant du tube digestif mais également d'infection fongique de type *Candida*.

Une réactivation d'*Herpès simplex virus* latent peut également survenir 1 à 2 semaines après la transplantation.

V.3.b) Risque d'infections de 1 à 3 mois post greffe

A la sortie d'aplasie, de J30 à J100, le patient récupère progressivement son immunité cellulaire. Les facteurs de risque principaux d'infections sont la persistance d'une lymphopénie profonde, la présence d'une GvH ainsi que le traitement de la GvH par corticoïdes.

Durant cette période, le patient est notamment à risque de réactivation d'une infection par le cytomégalovirus (CMV) se manifestant principalement par une pneumonie ou une gastroentérite mais également d'infections fongiques tel que *Pneumocystis jiroveci*, *Candida spp* et *Aspergillus spp*.

V.3.c) Risque d'infections après 3 mois

Durant cette période, les facteurs de risque d'infection sont principalement la présence d'une GvHc, la mise en place de traitement de la GvHc ainsi qu'une asplénie fonctionnelle.

Les infections sont alors principalement secondaires aux bactéries encapsulées telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseriae meningitidis* (27).

La période entre le 80^e jour et le 270^e jours post-greffe, est également celle où le patient est le plus à risque de pneumocystose due à *Pneumocystis jiroveci* dû à l'altération des fonctions lymphocytaires. Sans prophylaxie, l'incidence de pneumocystose à *Pneumocystis jiroveci* est estimée entre 5 et 37% chez les patients greffés de CSH (28).

Des réactivations de Virus Zona-varicelle sont également observées durant cette période.

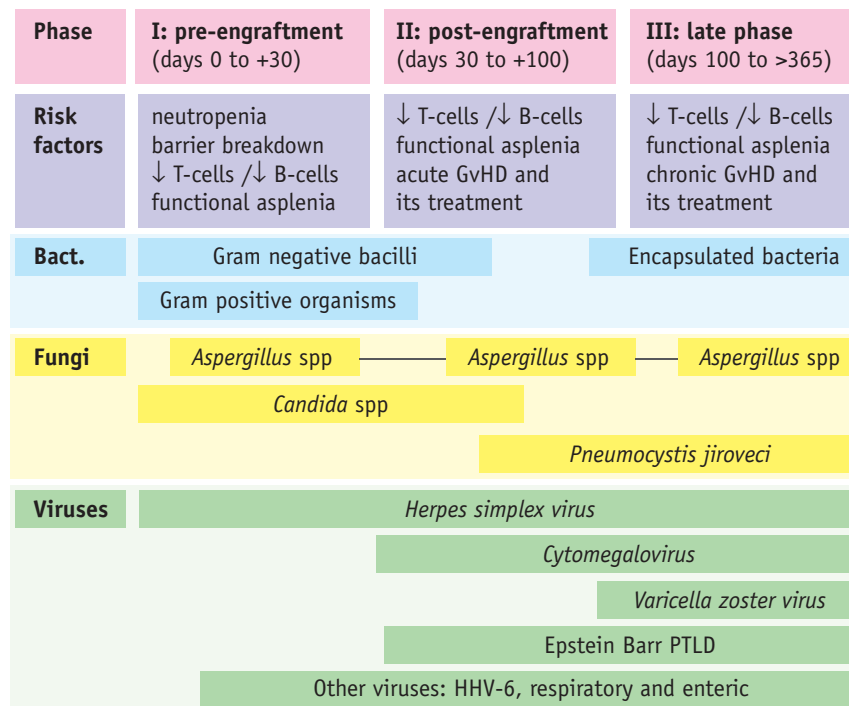


Figure 11: Chronologie des principales infections après allogreffe de CSH(29)

V.3.d) Prophylaxie antibactérienne

Du fait de son aplasie, le patient en sortie de greffe est à risque de développer une neutropénie fébrile.

A la sortie de l'aplasie, les patients allogreffés sont à risque de développer une infection sévère à pneumocoque notamment en cas de GvHc. Comparé à la population générale, les patients ont 30 fois plus de risque d'infections à pneumocoque (30), c'est pourquoi une antibioprophylaxie par amoxicilline ou oracilline est nécessaire jusqu'à la vaccination du patient contre *Streptococcus pneumoniae* ou poursuivie tant que le patient est traité pour une GvHc.

V.3.e) Prophylaxie antivirale

i) Prophylaxie des patients séropositifs au cytomégalovirus

Les patients greffés étant fortement à risque de réactivation du CMV, il est nécessaire de mettre en place une prophylaxie pour les patients séropositifs au CMV.

Ainsi, le letermovir (Prevymis®) à la dose de 480 mg, une fois par jour est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs receveur d'une greffe de CSH. La SFGM-TC (Société francophone de la greffe de moelle et de thérapie cellulaire) recommande la prophylaxie dès J1 de la greffe et jusqu'à J100 (31).

Du fait d'une interaction médicamenteuse dû à l'effet inhibiteur enzymatique du CYP3A4 de la ciclosporine, une diminution de la posologie du letermovir à 240 mg par jour est indiquée en cas d'association à la ciclosporine.

L'efficacité du letermovir a été démontrée dans une étude publiée en 2017 (32). Celle-ci a observé une diminution de la proportion d'infections cliniquement significatives à la semaine 24 post-allogreffe chez les patients du groupe letermovir avec 37,5% de maladie à CMV contre 60,6% dans le groupe recevant le placebo, apportant ainsi une réduction de 23,5% (IC95% [14,6% ; 32,5%] $p < 0,0001$) de la proportion d'infections à cytomégalovirus.

ii) Prophylaxie des patients séropositifs au virus de l'Herpès simplex et le virus varicelle-zona

La prévalence de la séropositivité pour les virus de l'herpès simplex et le virus de la varicelle-zona dans la population adulte est proche de 95%. Après une primo-infection, ces virus persistent chez l'homme sous forme latente, ainsi des réactivations sont fréquemment observée chez les patients recevant une allogreffe de CSH.

C'est pourquoi il est recommandé de prescrire un traitement prophylactique chez tous les patients séropositifs par valaciclovir à la dose de 500 mg, deux fois par jour ou par aciclovir IV à la dose de 5 mg/kg toutes les 12h (31).

V.3.f) Prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci*

Une prophylaxie contre le *Pneumocystis jiroveci* est recommandée dès la sortie d'aplasie et à poursuivre durant minimum 6 mois post-greffe et doit continuer tant que l'immunodépression du patient est présente.

Une antibioprophylaxie par **sulfaméthoxazole – triméthoprine (Bactrim®)** est le traitement de première intention, permettant ainsi de diminuer l'incidence d'infections à *Pneumocystis jiroveci* de 91% (33). Il est recommandé d'administrer le Bactrim® à la dose de 400/80 mg 1 fois par jour ou 800/160mg 3 fois par semaine.

En cas de mauvaise tolérance du Bactrim®, d'autres alternatives sont cependant possibles telles qu'un traitement par **atovaquone** à 750 mg 2 fois par jour, un traitement par **pentamidine** 300 mg en aérosol 1 fois par mois ou un traitement par **dapsone** à 50 mg 2 fois par jour.

De plus, une prophylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprine ou atovaquone permet également une prophylaxie contre des agents opportunistes tels que *Toxoplasma gondii*. En revanche le traitement par aérosol de pentamidine ne permet pas la prophylaxie contre ce dernier agent opportuniste (33).

V.3.g) Vaccination

Du fait de l'immunodépression induite par le conditionnement et les traitements immunosuppresseurs, les patients voient une diminution voire une disparition de leur immunité vaccinale. Ils sont alors considérés comme « naïfs » envers les infections qu'ils auraient pu subir par le passé ou contre lesquelles ils ont été vaccinés. C'est pourquoi il est nécessaire de reprogrammer un schéma de primo-vaccination.

Avant de débuter la vaccination, il convient d'attendre une reconstitution lymphocytaire du patient afin obtenir une réponse vaccinale, c'est pourquoi la vaccination n'est pas effectuée durant les 3 premiers mois.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (34) a émis des recommandations de vaccination qui sont résumées dans le Tableau 2 :

<u>Vaccin</u>	<u>Délai après la greffe</u>	<u>Nombre d'injections</u>
Pneumocoque	3 mois	3 doses de vaccin conjugué 13 valent à 3, 4 et 5 mois post greffe puis un rappel à 12 mois post-greffe avec le vaccin non conjugué 23 valent
Vaccin de la grippe	6 mois ou 3 mois en cas de situation épidémiologique particulière	A effectuer annuellement à vie
Haemophilus influenzae type b	6 mois	3 doses à effectuer à 6, 7 et 8 mois post-greffe
Vaccin contre Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire	A partir de 6 mois	3 doses à 1 mois d'intervalle puis un rappel 12 mois après la première dose
Vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY	12 à 18 mois	2 doses espacées de 6 mois pour les patients non préalablement vaccinés
Vaccin méningocoque B	12 à 18 mois	3 doses administrées à 1 mois d'intervalle suivie d'un rappel 12 mois plus tard

Tableau 2: Recommandations des vaccinations par le Haut Conseil de Santé Publique

Les vaccins vivants atténués tels que la Rougeole-Oreillons-Rubéole, varicelle, fièvre jaune sont contre-indiqués au moins deux ans après la greffe voire d'avantage si le patient présente une GvHc. La vaccination contre la tuberculose par le BCG est contre-indiquée de façon définitive.

V.4. Autres complications

V.4.a) La mucite

La mucite est une complication fréquente de la greffe de CSH. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse de la cavité buccale, pouvant conduire à des ulcérations. Elles apparaissent principalement dans les 100 jours suivant la greffe.

Il s'agit d'une complication douloureuse pour le patient pouvant entraîner une dénutrition. Elle présente également un risque de porte d'entrée d'infection.

En prévention des mucites, il est nécessaire de s'assurer de la bonne hygiène bucco-dentaire du patient, c'est pourquoi un contrôle de l'état bucco-dentaire par un chirurgien-dentiste est effectué au cours du bilan pré-greffe.

En prévention de la mucite, il est recommandé au patient d'effectuer des bains de bouche de bicarbonate de sodium ou des bains de bouche à base d'antifongique (Fungizone®).

Un traitement par laser de faible puissance afin de réduire l'incidence ou la sévérité des mucites peut être proposé aux patients.

Une adaptation de l'alimentation est également recommandée, la consommation de repas légers et une bonne hydratation sont préconisés. Les repas brûlants, acides ou épicés sont également à éviter.

Le traitement curatif est uniquement symptomatique avec l'administration d'antalgiques.

V.4.b) La maladie veino-occlusive

La maladie veino-occlusive hépatique est une atteinte des capillaire sinusoides hépatiques entraînant une obstruction des petites veines hépatiques.

Les signes évocateurs sont une rétention hydrosodée associée à une prise de poids, des douleurs abdominales, un ictère et une hépatomégalie. A l'examen biologique, il est possible d'observer une élévation des transaminases, une hyperbilirubinémie ainsi qu'une thrombopénie.

Dans les formes sévères, le patient peut présenter une défaillance multiviscérale pouvant entraîner son décès.

L'acide ursodésoxycholique est utilisé en prévention de la maladie veino-occlusive à la posologie de 10 à 15 mg/kg/J jusqu'à J90.

Dans le traitement de la maladie veino-occlusive sévère, le defibrotide (Defitelio®) est un agent antithrombotique indiqué à la posologie de 25 mg/kg/J par voie intraveineuse (35).

V.4.c) Non prise de greffe et rejet de greffe

Afin de suivre l'allogreffe, il est important d'analyser le chimérisme. En effet, celui-ci permet de quantifier chez le patient allogreffé, la quantité de cellules d'origine du donneur ou du receveur dans une population cellulaire obtenue à partir d'un prélèvement sanguin ou médullaire. Ainsi, un chimérisme est dit total lorsque le pourcentage de cellule du donneur est supérieur à 95%.

Au cours d'une non prise de greffe, le taux de cellule du receveur est supérieur à 95%, entraînant une absence de sortie d'aplasie avec des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L.

Au cours du rejet de greffe, il y a une perte des cellules du donneur après la prise de greffe initiale du greffon. Ainsi, après une sortie d'aplasie avec des polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 0,5G/L pendant plus de trois jours consécutifs, le patient se retrouve de nouveau en aplasie. (8)

Les conséquences pour le patient sont une pancytopénie entraînant un risque infectieux lié à la neutropénie ainsi qu'un risque de rechute de la maladie.

L'incidence globale de la non-prise de greffe est estimée à 5,5%. Certains facteurs de risque de non prise de greffe ou de rejet de greffe ont été intensifiés, notamment l'incompatibilité HLA, le type de pathologie traitée et le type de conditionnement effectué.

En effet, une étude de 1989 (36) a observé un taux d'échec de la greffe de 12,3% après une greffe haplo-identique contre 2% après une greffe géno-identique.

Il existe également une corrélation entre le type de pathologie traitée et le risque d'échec de la greffe. En effet, les patients traités pour une pathologie non maligne ont trois fois plus de risque de rejet de greffe que les patients traités dans le cadre d'une pathologie maligne. Le risque relatif (RR) est de 3,32 [1,43 -7,94] comparé à la leucémie aigüe (RR=1) (37).

De même, le type de conditionnement a un impact sur le risque d'échec de greffe. En effet, le RR d'échec de greffe est de 4,50 [1,77-11,46] après un conditionnement non-myéloablatif comparé à un conditionnement myéloablatif (RR=1) (37).

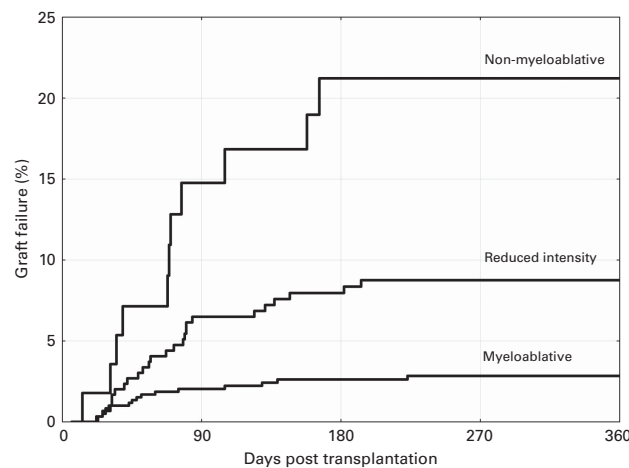


Figure 12: Incidence cumulée de l'échec de greffe en fonction de l'intensité du conditionnement

VI. Pronostic de la greffe

Dans le Tableau 3 seront présentées les données du rapport de biomédecine concernant la survie des patients adultes après allogreffe de CSH entre 2011 et 2020 en fonction de la pathologie traitée (4). Concernant la survie à deux ans, les données de la période entre 2016-2020 ont été utilisées. Par manque de données durant la période de 2016-2020, les données de la période entre 2011-2015 ont été utilisées pour la survie à 5 ans.

<u>Types de patients</u>	<u>Survie à 2 ans sur la période</u>	<u>Survie à 5 ans sur la période</u>
	<u>2016-2020</u>	<u>2011-2015</u>
Données globales	63,8% [62,5%-65%]	55,4% [54,2%-56,5%]
LAM ou LAL	62,4% [60,7%-64,1%]	53,4% [51,7%-54,9%]
Aplasie médullaire	85,1% [80,6%-88,7%]	80,4% [75,9%-84,2%]

Tableau 3 : Survie des patients après allogreffe de CSH de 2011 à 2020

Le rapport a également étudié la survie des patients adultes allogreffés en fonction du type de donneur. Ainsi, il a été observé chez les patients allogreffés pour une LAM, une survie globale sensiblement plus faible mais non significative chez les patients ayant reçus des CSH issues du sang placentaire (survie à 2 ans = 57,5% [49,1%-65%]) ou d'un donneur haplo-identique (survie à 2 ans = 61,9% [56%-67,2%]) comparé aux CSH apparentées géno-identique (survie à 2 ans = 66,2% [63,2%-68%]).

VII. Accréditation JACIE

Un programme d'inspection et d'accréditation européen, the Joint Accreditation Committee of the ISCT and EBMT (JACIE) a mis en place un système de management de la qualité pour les activités de traitement, de stockage, de transport et d'administration des produits de thérapie cellulaire afin d'optimiser et de sécuriser les soins prodigués aux patients.

Celui-ci s'adresse à tous les acteurs de la greffe tel que le service clinique, le laboratoire de biologie, l'Établissement Français du Sang ainsi qu'à la pharmacie.

Le référentiel FACT-JACIE (38) exige alors plusieurs points :

- Une étroite collaboration entre les unités cliniques, les unités de collecte du greffon et le laboratoire,
- La qualification, l'évaluation des compétences et la formation continue du personnel,
- La mise en place d'un système documentaire complet et contrôlé incluant les protocoles et procédures de l'établissement.

Les bénéfices attendus pour les établissements qui suivent ce référentiel sont les suivants :

- Une coordination des unités avec une méthode de travail harmonisée et définie par des procédures mise à jour régulièrement,
- Une gestion des risques efficiente,
- La promotion de la qualité des pratiques médicales, paramédicales ainsi que des laboratoires grâce à la formation continue du personnel,
- Une implication de tous les acteurs dans la démarche qualité,
- Un système documentaire contrôlé et mis à jour tous les deux ans,
- Une traçabilité des activités améliorées.

Ainsi, ce référentiel a pour but de tout mettre en place afin de sécuriser les soins médicaux et paramédicaux de manière à améliorer la prise en charge des patients qu'ils soient donneurs ou receveurs.

Dans sa partie B3.7, ce référentiel spécifie les exigences suivantes pour les pharmaciens :

- Se former aux soins des patients en hématologie et oncologie notamment aux processus de thérapies cellulaires,
- Connaître le suivi des médicaments anti-infectieux, immunosuppresseurs et anticoagulants,
- Savoir identifier les interactions médicamenteuses et adapter la dose si nécessaire,
- Savoir identifier les médicaments nécessitant une adaptation de posologie en cas de dysfonction d'un organe,
- S'impliquer dans l'élaboration de documents qualité relatifs à la gestion pharmaceutiques des thérapies cellulaires,
- Participer à au moins 10h de formation par an concernant les thérapies cellulaires.

Afin d'obtenir l'accréditation, un audit est réalisé par les experts visiteurs JACIE pour vérifier la preuve de la conformité au référentiel. Cette accréditation est ensuite valide durant 4 ans.

VIII. L'allogreffe au centre hospitalier universitaire de Tours

VIII.1. Bilan de l'allogreffe de CSH

Le service d'Unité Protégée de Soins Intensifs (UPSI) comprend 16 lits et est dédié aux patients traités pour une allogreffe de CSH, par CAR-T Cell et pour une leucémie aiguë.

En 2021, 16 patients ont reçu une allogreffe de CSH au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours. Les patients ont été traités dans le cadre de 3 pathologies principales :

- Un lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien pour 5 patients (32%),
- Une leucémie aiguë myéloïde pour 4 patients (25%),
- Un syndrome myélodysplasique pour 3 patients (19%),
- Les autres patients ont été traités respectivement pour une myélofibrose primitive, une aplasie médullaire, une leucémie aiguë lymphoïde et une leucémie myéloïde chronique (Figure 13).

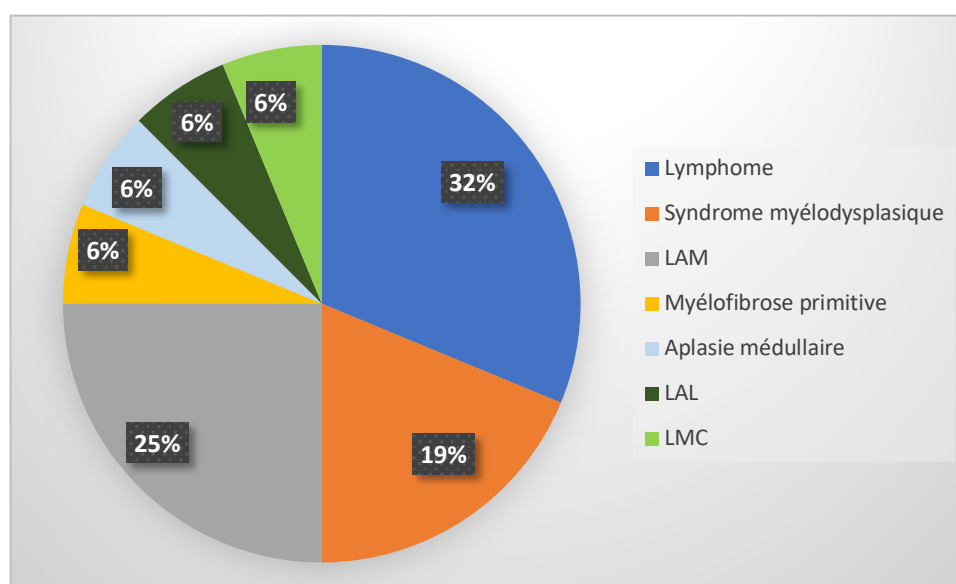


Figure 13: Répartition des indications d'allogreffe au CHU de Tours en 2021

Parmi ces patients, 56% ont reçu une greffe d'un donneur familial géno-identique et 44% d'un donneur familial haplo-identique (Figure 14).

Enfin, à la date du 25 août 2022, 50% des patients ayant reçu une greffe en 2021 sont encore en vie.

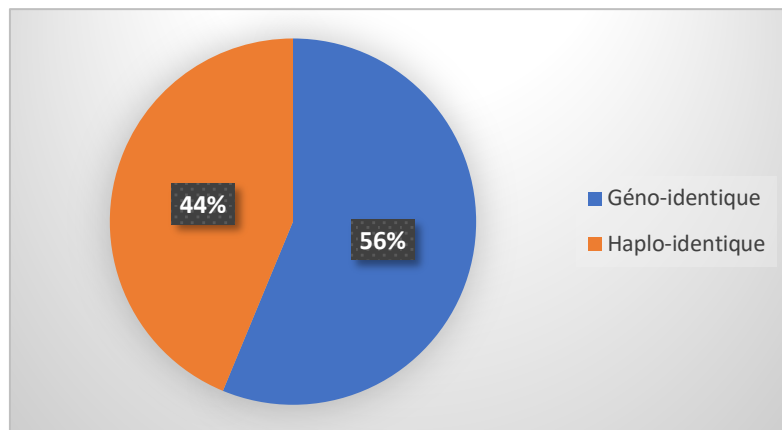


Figure 14: Répartition du type de donneur pour les allogreffes de CSH au CHU de Tours en 2021

VIII.2. Le parcours du patient au CHRU de Tours

Tout au long de son parcours au sein de CHU, le patient bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire. Des comités allogreffes sont organisés toutes les semaines afin d'évaluer les patients dont une greffe de CSH est indiquée.

i) Temps médical

En période pré-greffe, les consultations avec le médecin vont permettre de déterminer les antécédents du patient ainsi que son mode de vie. Le médecin va collecter les ordonnances du patient afin d'établir la liste des traitements chroniques du patient.

Un bilan du receveur est alors effectué comprenant un bilan cardiaque, pulmonaire, hépatique, rénal, endocrinologique et infectieux afin de déterminer les différentes comorbidités du patient.

Une fois le donneur identifié, le médecin va déterminer le type de conditionnement à réaliser ainsi que la prophylaxie GvH qui sera instaurée.

Un temps est également dédié aux risques de complications liées à la greffe.

ii) Temps paramédical

En amont de son hospitalisation, l'infirmier(ère) diplômé(e) d'état (IDE) de coordination présente au patient le protocole de chimiothérapie requis pour le conditionnement et décrit leurs principaux effets indésirables. Au cours de cet entretien, elle remet un tableau récapitulatif résumant les informations données concernant le conditionnement sur lequel le patient pourra s'appuyer si nécessaire.

Un point concernant l'aplasie, son principe ainsi que ses répercussions sur le patient est également réalisé.

L'IDE se renseigne sur son mode de vie et s'assure de la présence de proches afin que le patient soit dans de bonnes conditions d'accompagnement à la sortie de son hospitalisation.

Enfin, il est expliqué au patient l'organisation des visites au sein du service d'unité protégée ainsi que les fournitures nécessaires à son hospitalisation. Une visite du service est également effectuée à la fin de l'entretien.

Le patient bénéficie également d'une consultation auprès d'une diététicienne. L'objectif est alors d'évaluer les besoins nutritionnels du patient et d'introduire des compléments nutritionnels oraux si besoin. La diététicienne aborde ensuite les restrictions alimentaires dans le service et introduit les consignes d'hygiène alimentaire post allogreffe.

VIII.2.b) Hospitalisation

Durant son conditionnement et après l'allogreffe, le patient est hospitalisé au sein de l'UPSI, il y reste le temps de son aplasie soit durant 6 à 8 semaines.

En amont de sa sortie, le patient ainsi que son accompagnant si possible, rencontrent l'IDE et la diététicienne.

La diététicienne reprend alors en détails les restrictions alimentaires post-allogreffe. Au cours de son entretien, elle s'appuie sur les documents du carnet national de suivi post-greffe de la SFGM-TC (39). Sont alors abordés les règles de conservation, de préparation et de cuisson des aliments. Une liste d'aliments autorisés et interdits est également disponible

dans le carnet. Il est interdit par exemple de consommer du lait cru, du fromage au lait cru, de la viande crue, séchées ou fumées ainsi que des fruits de mer durant l'année suivant la greffe. La diététicienne revoit également les compléments nutritionnels maintenus au domicile du patient.

L'IDE de coordination présente le carnet national de suivi post-greffe de la SFGM-TC qui sera ensuite donné au patient(39). Ce carnet aborde les éléments suivants :

- Les contacts importants,
- Les recommandations d'hygiène corporelle, du linge et de la maison,
- L'activité sportive après la greffe,
- Les recommandations diététiques,
- La sexualité après la greffe,
- La surveillance post-greffe,
- Les complications de la greffe,
- Les traitements post-greffe.

Le patient bénéficie également de fiches dans le classeur où il peut noter les résultats de ses examens biologiques, de glycémie, sa température corporelle et sa tension artérielle.

VIII.2.c) Période post greffe

En période post-greffe, le patient revient en hospitalisation de jour (HDJ) toutes les semaines durant les 100 jours suivant sa greffe.

Il lui est demandé d'arriver le matin à jeun et de ne pas avoir pris son comprimé de ciclosporine afin de pouvoir réaliser à son arrivée une prise de sang comprenant le dosage sérique de la ciclosporine.

En attendant le résultat du bilan biologique, le patient est vu par le médecin afin de réaliser un bilan clinique concernant notamment la survenue de complications.

Il voit également durant l'HDJ la diététicienne, afin de pouvoir adapter les compléments nutritionnels et répondre à d'éventuelles questions liées à l'alimentation.

En fonction des résultats du bilan biologique, le patient peut alors partir en fin de matinée ou avoir une prise en charge adaptée telles qu'une transfusion sanguine si une anémie a été observée.

Partie 2 : Mise en place des entretiens pharmaceutiques

I. Contexte et objectifs

Dans une démarche d'amélioration des prestations pharmaceutiques, la pharmacie du CHRU de Tours développe depuis plusieurs années des entretiens pharmaceutiques à destination des patients atteints de pathologies à risque tels que les cancers du poumon, les greffes hépatiques et rénales etc.

De plus, le service d'hématologie du CHRU de Tours a entamé une démarche d'accréditation JACIE depuis 2 ans. Au regard de cette volonté, nous avons souhaité développer l'activité de la pharmacie clinique en lien avec l'unité afin d'accentuer la qualité et la pluridisciplinarité de la prise en charge des patients allogreffés de CSH.

Enfin, un axe de financement de cette activité accessible depuis 2020 grâce à de nouvelles instructions relatives au financement des forfaits des Groupe homogène de séjour (GHS) en a fait une opportunité à saisir.

En effet, selon l'arrêté du 28 février 2020 (40) modifiant l'arrêté du 19 février 2015 relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé, la prise en charge de moins d'une journée mobilisant trois ou quatre interventions auprès du patient, justifie la facturation du GHS dit « intermédiaire » ou « plein ».

Les conditions de facturation auprès de l'Assurance Maladie ont ensuite été détaillées dans l'instruction de la Direction générale de l'offre de soins du 10 septembre 2020 (41).

Ainsi, la coordination de la prise en charge doit être assurée par un professionnel médical (Médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes) et donner lieu à la rédaction d'un compte-rendu commun.

Ces interventions peuvent être réalisées directement auprès du patient par des professionnels médicaux, paramédicaux et socio-éducatifs.

Les objectifs de ce travail sont alors de créer et développer des entretiens pharmaceutiques, en collaboration avec le service d'hématologie et de thérapie cellulaire afin d'apporter aux patients un temps d'échange dédié aux traitements instaurés après leur greffe. Nous souhaitons également réaliser différents supports permettant aux patients une autonomisation de la gestion de leurs médicaments. Enfin, la pertinence de ces entretiens sera évaluée grâce au retour d'expérience des patients.

II. Matériel et méthodes

Dans le cadre du travail préparatoire, une bibliographie a été réalisée permettant de déterminer les différents objectifs des entretiens pharmaceutiques, de rechercher d'éventuelles recommandations nationales de pharmacie clinique pour les patients greffés en hématologie ainsi que des modalités d'entretiens pharmaceutiques mise en place au sein des autres centres hospitaliers.

Plusieurs réunions ont été effectuées avec les médecins et l'IDE de coordination d'allogreffe afin de déterminer les objectifs de ces entretiens ainsi que leur place dans le parcours patient.

Un entretien patient a également été réalisé avec l'IDE de coordination permettant d'observer la prise en charge actuellement effectuée pour ces patients.

II.1. Les entretiens pharmaceutiques

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit l'entretien pharmaceutique comme un échange entre le patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation.

Elle a également défini huit différents types d'entretiens et a édité un guide détaillant les objectifs et les modalités de réalisation de chacun des types d'entretien (42).

Dans le cadre de ce travail nous avons décidé de nous orienter vers des entretiens pharmaceutiques réalisés dans le dispositif de consultations pluridisciplinaires. Les objectifs de ces entretiens définis par la SFPC sont les suivants :

- Faire connaissance avec le patient et évaluer son autonomie en vie quotidienne,
- S'assurer de la capacité du patient à participer à l'entretien,
- Établir la liste des traitements,
- Repérer des problèmes pharmacothérapeutiques,
- Évaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie,
- Évaluer les connaissances et compétences des patients vis à vis de sa pathologie, les indications des traitements, les posologies et modalités de prises ainsi que le suivi clinico-biologique et la surveillance des effets indésirables,
- Évaluer l'autonomie médicamenteuse,
- Repérer les besoins et freins du patient,
- Améliorer la gestion des effets indésirables,
- Évaluer la bonne compréhension des informations transmises,
- Tracer l'activité,
- Communiquer et transmettre aux autres professionnels de santé.

La posture à adopter lors d'un entretien est fondamentale, c'est pourquoi la SFPC a également mise en place une fiche mémo concernant les postures en entretien, établissant celles à préférer et celles à éviter (43). La « fiche de poche » de ces postures est disponible en Annexe 1.

II.2. Les recommandations de la SFGM-TC

En 2018, la SFGM-TC a proposé un cadre consensuel concernant la place et les missions du pharmacien en unité de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire(44).

L'atelier d'harmonisation des pratiques a permis d'identifier les différents objectifs de prise en charge des patients ainsi que les activités de pharmacie clinique pouvant être mises en place dans le parcours de soins du patient greffé.

Les objectifs identifiés par la SFGM-TC sont :

- Avant la greffe
 - Réduire le risque iatrogène,
 - Anticiper les problèmes pharmacothérapeutiques prévisibles,
 - Faciliter le parcours de soins,
 - Sécuriser l'utilisation des produits de santé.

- Au moment de la greffe
 - Optimiser l'utilisation et la gestion des produits de santé dans l'unité de soins,
 - Prévenir l'erreur médicamenteuse,
 - Aider à la planification des administrations des médicaments,
 - Faciliter l'accès aux produits de santé pendant l'hospitalisation.

- Au cours de la préparation à la sortie,
 - Autonomiser le patient/son entourage à la gestion des médicaments,
 - Anticiper la continuité des soins,
 - Amorcer la relation ville-hôpital.

- En phase de suivi post-greffe
 - Surveiller l'observance des patients,
 - Participer au suivi pharmacocinétique des médicaments à marge thérapeutique étroite,
 - Éduquer les patients aux risques liés à l'immunosuppression.

A partir de ces objectifs, la SFGM-TC a identifié les différentes activités de pharmacie clinique en fonction des étapes du parcours de greffe (Figure 15).

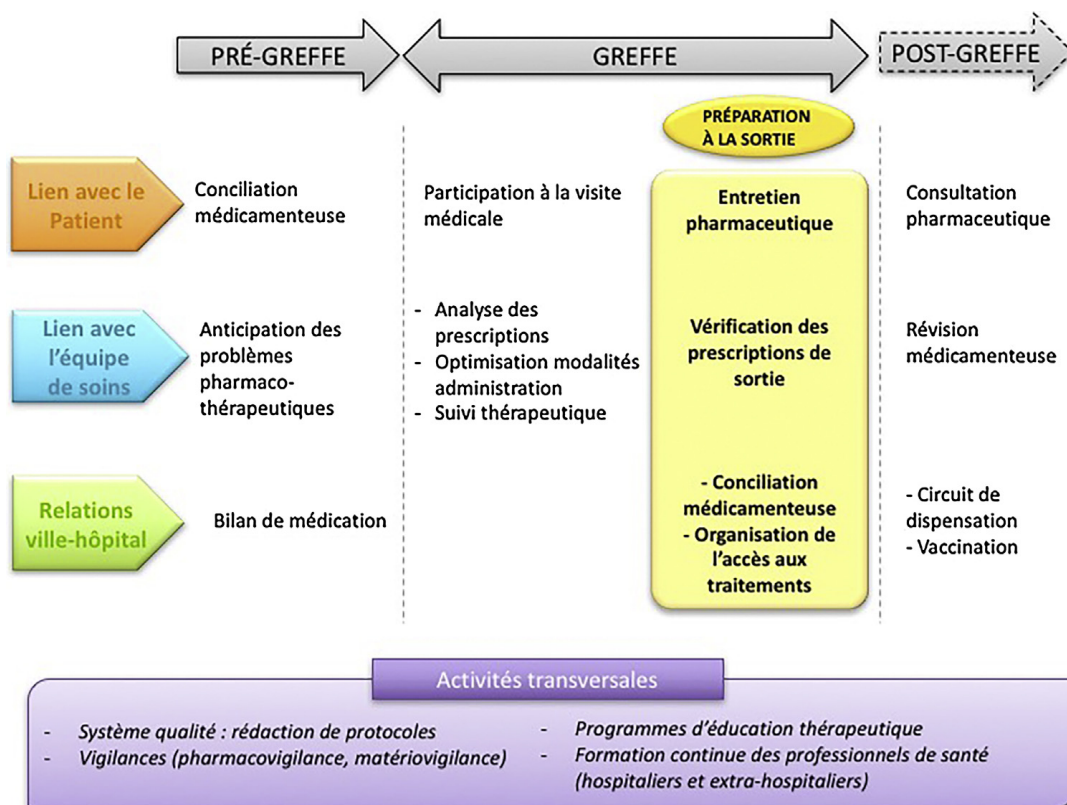


Figure 15: Activités de pharmacie clinique dans le parcours de soin du patient greffé identifiées par l'atelier d'harmonisation de la SFGM-TC

II.3. Expérience du centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges

Le CHU de Limoges a mis en place 2 entretiens pharmaceutiques, complétés par un suivi pharmaceutique en HDJ (45).

Le 1^{er} entretien pharmaceutique en pré-greffe leur permet d'expliquer au patient le parcours de soins et les traitements, d'effectuer un bilan médicamenteux complet, de le sensibiliser aux effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Un 2^e entretien pharmaceutique est effectué à la sortie d'hospitalisation du patient. Au cours de celui-ci, un plan pharmaceutique personnalisé est donné au patient. Il comprend les modalités de prise des médicaments, un rappel du rôle de chaque médicament ainsi que les informations concernant les situations à risques.

Enfin, ils effectuent un suivi pharmaceutique une fois par semaine en HDJ jusqu'à 100 jours post-greffe afin de répondre aux questions du patient concernant son traitement et les éventuelles difficultés rencontrées.

II.4. Attentes des patients greffés en 2021

Un questionnaire (Annexe 7) a été envoyé par voie postale aux patients encore en vie (8 patients) ayant reçu une allogreffe de CSH en 2021. Une adresse mail leur a été proposée afin de leur permettre de nous faire parvenir le questionnaire une fois celui-ci complété. Les patients pour lesquels aucune réponse n'a été reçue par mail, ont été recontactés par téléphone.

Afin d'évaluer leurs attentes en terme de suivi pharmaceutique, une partie de ce questionnaire est consacré à leur intérêt à participer à des entretiens pharmaceutiques, les thèmes qu'ils auraient aimés aborder avec un pharmacien et s'ils jugent utile d'avoir à disposition des fiches médicamenteuses.

Sur l'ensemble de ces patients, seulement 3 auraient été intéressés par un entretien avec un pharmacien. Cependant, 63% (5 sur 8) d'entre eux déclarent qu'ils auraient trouvé utile d'avoir à disposition des fiches médicamenteuses après leurs hospitalisations.

Pour les patients favorables à une intervention pharmaceutique, ils auraient souhaité aborder la gestion des effets indésirables, les modalités de prise, la gestion des médicaments en cas d'oubli et les conseils hygiéno-diététiques (

Figure 16).

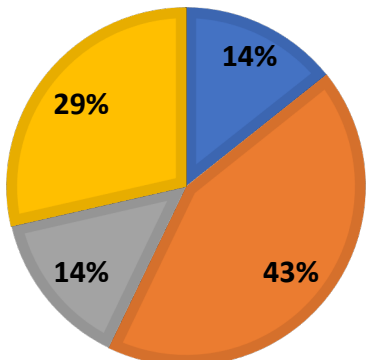


Figure 16 : Thèmes que les patients auraient souhaité aborder avec un pharmacien à la sortie de leur hospitalisation

La raison principale évoquée par les patients justifiant de leur manque d'intérêt par rapport à l'entretien pharmaceutique est la qualité de la prise en charge actuelle ainsi que la disponibilité de l'équipe médicale de l'UPSI.

Ce questionnaire nous a cependant montré l'intérêt des patients pour la mise à disposition de fiches médicamenteuses.

II.5. Construction du nouveau parcours patient

Grâce à tous les éléments cités précédemment et aux différentes réunions avec les médecins de l'unité de greffe et l'IDE de coordination d'allogreffe, nous avons abouti à la construction de trois temps pharmaceutiques tout en renforçant le lien ville-hôpital :

- En période pré-greffe
- En période d'hospitalisation post-greffe, avant la sortie du patient
- En période post-greffe

Afin d'évaluer le temps pharmaceutique nécessaire à la réalisation de ces entretiens, la durée de chaque entretien avec les patients sera rapportée.

II.5.a) Période pré-greffe

Au cours de cet entretien, certaines des missions assurées précédemment par l'IDE sont désormais effectuées par le pharmacien (interne ou sénior) telles que l'explication des chimiothérapies du conditionnement et les traitements concomitants ainsi que la sensibilisation au risque iatrogène induit par ces traitements.

Un tableau synthétique contenant les informations délivrées au patient est donné à la fin de l'entretien pour lui permettre de revenir sur les informations délivrées.

Un bilan médicamenteux est également effectué avec le patient afin de recueillir ses traitements en cours et évaluer sa consommation de phytothérapie ou autres thérapeutiques.

Ainsi, le pharmacien aura une vue exhaustive des traitements pris par le patient afin d'anticiper les éventuelles interactions médicamenteuses (IM) pouvant être rencontrées avec les traitements instaurés pendant le conditionnement et au cours de l'hospitalisation.

Dans le but d'obtenir l'ensemble des ordonnances du patient, l'autorisation de contacter la pharmacie d'officine du patient lui est demandé. Un bilan médicamenteux optimisé (BMO) est ainsi effectué.

Afin d'aider à la prise de note des informations principales échangées avec le patient, une fiche de recueil d'information a été mise en place (Annexe 2).

Nous avons décidé d'inclure l'entretien pharmaceutique au cours d'une journée incluant également l'entretien avec l'IDE de coordination et la diététicienne afin d'obtenir les 3 interventions auprès du patient apportant une valorisation d'un GHS dit « intermédiaire ».

Après l'entretien pré-greffe, une analyse des IM est réalisée à l'aide du référentiel national des interactions médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (46), des différents résumés des caractéristiques des produits (RCP) disponibles sur la base de données publique des médicaments (47) ainsi que Drugs (48).

De manière à faciliter cette analyse, un tableau synthétique des principales IM avec les chimiothérapies a été réalisé (Annexe 3).

Pour les patients faisant usage de phytothérapie en automédication, certaines données d'interactions sont disponibles sur le logiciel Hedrine® par le site Thériaque® (49).

Si nécessaire, un retour au prescripteur est effectué afin de l'informer d'une éventuelle interaction.

Afin de permettre le financement du GSH « intermédiaire » obtenu par la réalisation d'entretiens pluridisciplinaires, il est nécessaire de réaliser les démarches suivantes :

- Associer à la venue du patient un séjour en HDJ,
- Réaliser un compte-rendu commun,
- Réaliser le codage des actes effectués par chaque intervenant.

II.5.b) Période d'hospitalisation

En amont de la sortie d'hospitalisation du patient, le pharmacien collecte son ordonnance de sortie dans le but de vérifier la bonne reprise des traitements chroniques de celui-ci et établir un plan de prise médicamenteux intégrant ces derniers aux nouvelles thérapeutiques (immunosuppresseur, anti-infectieux etc.)

Cette consultation est effectuée dans la mesure du possible, en présence de l'entourage du patient afin de lui apporter également toutes les informations concernant les traitements médicamenteux instaurés.

Cet entretien a pour principal objectif d'autonomiser le patient et son entourage dans la gestion des médicaments en insistant sur la bonne compréhension des modalités de prise et les différentes indications de ceux-ci à l'aide d'un plan de prise médicamenteux.

Les effets indésirables principaux des traitements immunosuppresseurs sont expliqués au patient dans le but de l'aider à les identifier et à contacter son médecin dès leur survenue.

Des « fiches médicaments » sont également délivrées au patient afin de synthétiser les éléments essentiels à retenir concernant les traitements prophylactiques de la GvH.

Certains traitements introduits appartiennent à un circuit de dispensation particulier, notamment les traitements en rétrocession hospitalière et à accès précoce. C'est pourquoi, afin d'anticiper la dispensation, il est nécessaire d'informer le patient sur ces circuits au cours de cet entretien.

Après la consultation, la pharmacie d'officine du patient est contactée afin d'assurer la continuité des traitements et d'anticiper leur disponibilité. L'ordonnance de sortie est également envoyée à la pharmacie d'officine si possible pour anticiper la venue du patient et préparer les médicaments.

Des fiches pharmaceutiques ont également été réalisées et sont proposées aux pharmaciens d'officine afin de leur apporter certaines informations essentielles concernant les traitements immunosuppresseurs (Annexe 4 et Annexe 5).

II.5.c) Période post greffe

L'entretien est programmé au cours d'une des venues hebdomadaires du patient en HDJ.

Il a pour objectif d'évaluer l'observance du patient, la survenue d'effets indésirables et d'aborder les problématiques que celui-ci peut rencontrer en lien avec son traitement.

Dans le cadre de ce projet, un questionnaire (Annexe 6) est complété avec le patient afin d'évaluer les informations retenues au cours de l'entretien effectué avant la sortie d'hospitalisation. Ainsi, les connaissances suivantes sont abordées :

- Le nom de son traitement immunosuppresseur instauré après la greffe,
- Les indications des traitements prescrits après la greffe,
- La nécessité de prévenir les professionnels de santé d'un traitement immunosuppresseur en cours,
- La conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise de médicament ou de vomissements après la prise du traitement,
- Les aliments ou boissons à éviter avec le traitement immunosuppresseurs.

Nous avons également souhaité aborder avec le patient les éventuelles complications suivantes :

- La difficulté à se procurer son traitement à l'officine,
- Une mauvaise observance de son traitement,
- Les techniques instaurées afin de limiter les oublis de prise. Ces techniques pourraient ainsi être proposées à des patients en difficulté,
- L'existence de situations durant lesquelles le patient n'est pas à l'aise avec son traitement : voyage, automédication, alimentation etc.

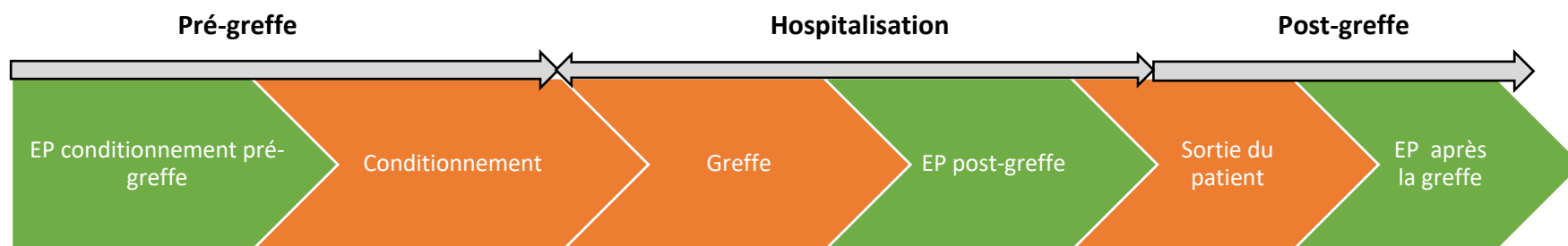
Afin d'évaluer la pertinence des entretiens mis en place, ces mêmes questions composent le questionnaire envoyé par voie postale aux patients ayant reçu une allogreffe de CSH en 2021 (Annexe 7).

A la fin du 3^e entretien, il est proposé au patient de répondre à un questionnaire de satisfaction concernant les entretiens pharmaceutiques. Ainsi, il est abordé avec celui-ci son degré de satisfaction concernant les entretiens, les thèmes abordés et les fiches de traitements des immunosuppresseurs.

III. Résultats

Depuis mars 2022, trois temps pharmaceutiques sont organisés pour les patients recevant une allogreffe de CSH.

L'organisation et l'intégration des entretiens pharmaceutiques dans la prise en charge de ces patients sont présentées par la Figure 17.



Contexte	<u>Entretiens pluridisciplinaires</u>	<u>Hospitalisation UPSI</u>	<u>HDJ</u>
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> - Effectuer un bilan médicamenteux - Anticiper les IM - Expliquer les risques iatrogènes 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyser l'ordonnance de sortie - Autonomiser le patient et son entourage dans la gestion des traitements - Anticiper les effets indésirables des immunosuppresseurs - Informer sur le circuit de dispensation des médicaments (accès précoce et rétrocession) - Lien ville-hôpital 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimer les connaissances du patient - Évaluer son observance - Évaluer la survenue d'EI
Outils nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> - Tableau de synthèse du conditionnement - Compte-rendu commun 	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de prise médicamenteux - Fiches patients immunosuppresseurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire patient

Figure 17 : Organisation et intégration des entretiens pharmaceutiques dans la prise en charge du patient

III.1. Réalisation des tableaux de synthèse du conditionnement

Afin de réaliser l'entretien pré-greffe avec le patient, des tableaux synthétiques du déroulement du conditionnement à destination de celui-ci ont été créés. Ces synthèses étaient précédemment effectuées par l'IDE de coordination.

Une extraction des protocoles de chimiothérapie à partir du logiciel Chimio® a permis d'obtenir les éléments suivants :

- Le type de chimiothérapie composant le protocole ainsi que sa dose, la voie d'administration, la durée de perfusion et les jours d'administration de la chimiothérapie,
- Les prémédications à prescrire pour le protocole (antiémétiques, anticonvulsivants, Mesna®, hydratation),
- Les différents traitements à prescrire à la suite du conditionnement (G-CSF, immunosuppresseurs, traitements prophylactiques anti-infectieux),
- Les surveillances particulières de certaines chimiothérapies comme par exemple la surveillance de la diurèse.

Dans la synthèse délivrée au patient, nous reprenons les éléments suivants :

- Les chimiothérapies qui composent le protocole avec le jour d'administration,
- Les effets secondaires principaux de chaque chimiothérapie,
- La prévention de la GvH,
- Les effets secondaires principaux pouvant survenir à chaque étape du conditionnement,
- Les traitements associés au conditionnement.

En Annexe 8 se trouve pour exemple, le tableau de synthèse du protocole de conditionnement par TBF comprenant les traitements suivants :

- Thiotepa intraveineux (IV) de J-7 à J-6 avant la greffe
- Fludarabine IV de J-5 à J-2
- Busulfan IV de J-5 à J-3
- Cyclophosphamide à J+3 et J+4 de la greffe en prévention de la GvH

Dû au risque de convulsion du busulfan, un anticonvulsivant (clonazepam) est administré 12h avant le busulfan et poursuivi 24h après la dernière perfusion de busulfan. Le patient est alors prévenu du risque de confusion et de somnolence liées à l'administration de clonazepam.

Afin de prévenir la toxicité urinaire de la cyclophosphamide, des injections de Mesna® sont effectuées associées à une hyperhydratation.

Des tableaux de synthèse ont été réalisés pour les conditionnements, cités dans le Tableau 4.

Ce tableau ainsi que les fichiers de synthèse seront mis à jour si d'autres conditionnements devraient être utilisés.

<u>Protocoles de conditionnement</u>	<u>Traitements inclus dans le protocole</u>	<u>Jours d'administration par rapport à la greffe (J0)</u>
<u>FB4</u>	Fludarabine	J-6 / J-5 / J-4 / J-3 / J-2
	Busulfan 3,2 mg/kg	J-6 / J-5 / J-4 / J-3
	Methotrexate	J1 / J3 / J6 / J11
<u>Fludarabine – Melphalan</u>	Fludarabine	J-4 / J-3 / J-2
	Melphalan	J-4
<u>Baltimore</u>	Fludarabine	J-6 / J-5 / J-4 / J-3 / J-2
	Cyclophosphamide 14,5 mg/kg	J-6 / J-5
	Cyclophosphamide 50 mg/kg (prévention GvH)	J3 / J4
	Irradiation corporelle	J-1
<u>TBF réduit</u>	Thiotepa	J-6
	Fludarabine	J-5 / J-4 / J-3 / J-2
	Busulfan	J-4 / J-3
	Cyclophosphamide 50 mg/kg (prévention GvH)	J3 / J4
<u>TBF</u>	Thiotepa	J-7 / J-6
	Fludarabine	J-5 / J-4 / J-3 / J-2
	Busulfan	J-5 / J-4 / J-3
	Cyclophosphamide 50 mg/kg (prévention GvH)	J3 / J4
<u>Fludarabine-TBI 8 Gray</u>	Fludarabine	J-7 / J-6 / J-5 / J-4
	Irradiation corporelle	J-3 / J-2

Tableau 4 : Protocoles de conditionnement pour lesquels des tableaux synthétiques ont été réalisés

III.2. Réalisation des fiches médicamenteuses pour les immunosuppresseurs

Nous avons souhaité qu'une partie de l'entretien de sortie d'hospitalisation aborde plus particulièrement les traitements immunosuppresseurs avec la réalisation de fiches médicamenteuses plastifiées que le patient pourra consulter à son domicile.

En Annexe 9, se trouve la fiche médicamenteuse patient du traitement par Cellcept® et en Annexe 10, celle du traitement par Neoral®.

Ces fiches ont été réalisées sur la base des données du RCP et de la notice de la ciclosporine (50) et du mycophénolate mofétil (51).

La conduite à tenir concernant la reprise du traitement après vomissements ainsi qu'en cas d'oubli de prise ne sont pas assez précises dans le RCP ou la notice des médicaments. C'est pourquoi, nous nous sommes rapprochés des laboratoires commercialisant ces traitements. Malheureusement, ils n'ont pas été en mesure de donner plus d'informations que celles présentes dans la documentation officielle.

Le laboratoire Novartis®, commercialisant la ciclosporine, nous a cependant orienté vers des fiches médicamenteuses du London Health Sciences Centre (52) et de l'hôpital pédiatrique Children's Minnesota (53) qui ont permis d'obtenir ces informations.

Chaque fiche est construite en plusieurs parties :

- « **A quoi sert mon traitement ?** » : informe sur l'indication du traitement.
- « **Quand prendre mon traitement ?** » : informe sur les modalités de prises des traitements ainsi que les précautions à prendre avec celui-ci.
- « **Que dois-je faire en cas de d'oubli ?** »
- « **Et si je vomis après la prise de mon traitement ?** »

- « **Quand contacter mon médecin ?** » : il est rappelé certains symptômes pouvant survenir au cours de ces traitements et qui nécessitent de contacter son médecin référent.
- « **Le suivi de mon traitement** » : informe les patients concernant les différents examens qui seront réalisés pour le suivi de son traitement.
- « **Quelques conseils** » : est un espace dédié aux divers conseils au patient en lien avec son traitement tels que l'automédication, l'exposition au soleil et des règles hygiéno-diététiques.
- Enfin, un encart rappelle au patient d'informer tous ses professionnels de santé de son traitement, de la nécessité d'ouvrir un dossier pharmaceutique et d'informer son médecin référent en cas de désir de grossesse.

Ces fiches comprennent des logos afin d'être visuelles et de permettre au patient d'identifier rapidement chaque partie.

Elles sont écrites à la première personne afin de se rapprocher des questions que peuvent se poser les patients.

III.3. Plan de prise

Une partie de l'entretien en post-greffe avant la sortie du patient se réalise à l'aide du plan de prise des médicaments prescrits en sortie d'hospitalisation (voir l'exemple de plan de prise en Annexe 11).

Un code couleur a été réalisé afin de rendre plus visuelles les différentes indications des traitements :

- Vert : pour les traitements curatifs et préventifs de la GvH,
- Orange : pour la prophylaxie des infections,
- Bleu : pour les supplémentations vitaminiques,
- Violet : pour les traitements chroniques,
- Gris : pour les traitements divers.

Ce plan de prise identifie pour chaque traitement :

- Le dosage prescrit,
- L'indication,
- Le moment de la prise,
- Les recommandations de prise s'il y en a, ainsi que divers conseils associés aux traitements.

III.4. Typologie des patients

Selon la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (54), l'anonymisation est un traitement consistant à utiliser un ensemble de techniques de manière à rendre impossible, toute identification de la personne par quelque moyen que ce soit et de manière irréversible.

Dans l'analyse des résultats, afin de respecter l'anonymisation des données, nous avons veillé à respecter les trois critères énoncés par la CNIL (54) qui permettent de s'assurer qu'un jeu de données est véritablement anonyme :

- *L'individualisation : permettant de ne pas pouvoir isoler un individu dans le jeu de donnée,*
- *La corrélation : il ne doit pas être possible de relier entre eux des ensembles de données distincts concernant un même individu,*
- *L'inférence : il ne doit pas être possible de déduire de nouvelles informations sur un individu.*

Depuis leur mise en place en mars 2022 et jusqu'à la fin de la récolte des données le 31 août 2022, 7 patients ont bénéficié des entretiens pharmaceutiques :

- 4 patients ont bénéficié des trois entretiens prévus,
- 2 patients n'ont bénéficié que du premier entretien pré-allogreffe
- 1 patient a bénéficié des deux premiers entretiens

La population étudiée est composée de 4 hommes et 3 femmes avec une moyenne d'âge de 47 ans.

Tous les greffons ont été prélevés à partir de cellules souches périphériques de donneurs. 71% des donneurs étaient géno-identique tandis que 29% étaient haplo-identiques.

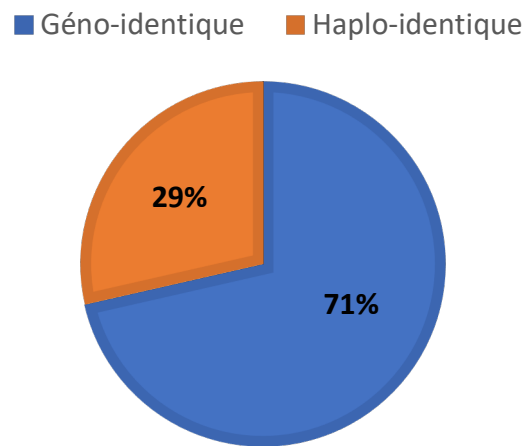


Figure 18 : Type de donneurs sur la période étudiée

Parmi les indications traitées, on retrouve :

- 4 leucémies aiguës myéloïdes
- 1 leucémie myéloïde chronique
- 1 myélofibrose primitive
- 1 syndrome myélodysplasique

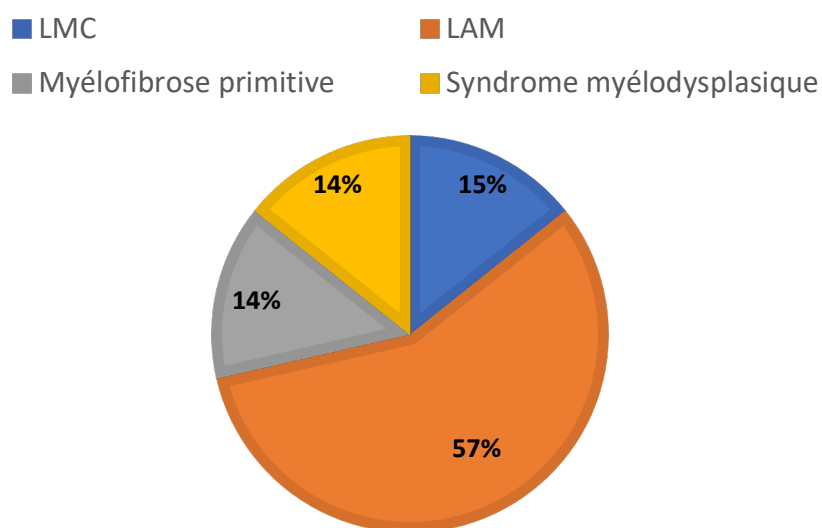


Figure 19 : Indications traitées sur la période étudiée

57% des patients ont reçu un conditionnement myéloablatif et 43% un conditionnement d'intensité réduite. Les différents protocoles de conditionnements sont présentés sur la Figure 20.

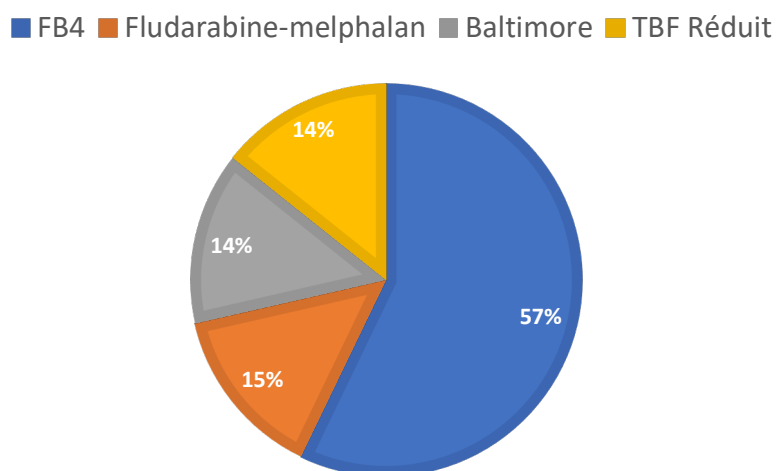


Figure 20 : Protocoles de conditionnement administrés au patient sur la période étudiée

III.5. Durée moyenne des entretiens

Le temps pharmacien nécessaire à la réalisation de ces entretiens se décompose en plusieurs parties :

- La préparation des entretiens avec l'appréhension du dossier patient et des protocoles du conditionnement,
- Le temps de coordination et de logistique, notamment pour le premier entretien où il est nécessaire de déterminer la date et le lieu de l'entretien,
- Le temps de l'entretien patient,
- La réalisation du compte-rendu de synthèse après l'entretien.

Le temps total nécessaire à la réalisation de ces entretiens est difficile à déterminer, ainsi, seul le temps de l'entretien patient a été rapporté.

La durée moyenne de chaque entretien est présentée dans le Tableau 5.

	<u>Entretien pré-greffe</u>	<u>Entretien post-greffe en sortie d'hospitalisation</u>	<u>Entretien post-greffe</u>
<u>Nombre d'entretien</u>	6	5	4
<u>Durée moyenne des entretiens</u>	16,7 min	35 min	13,75 min

Tableau 5 : Durée moyenne des entretiens pharmaceutiques

Un des entretiens pré-greffe a été effectué en observation de l'entretien réalisé par l'IDE de coordination. Cet entretien n'a donc pas été compté dans le calcul de la durée moyenne des entretiens pré-greffe.

Concernant l'entretien post-greffe, seuls 4 patients ont bénéficié de celui-ci sur les 5 éligibles car un des patients n'a pas pu être vu en hôpital de jour.

Deux patients utilisaient des traitements de phytothérapie nécessitant une analyse des interactions médicamenteuses d'une durée moyenne d'environ 10 min par analyse. Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée et rapportée au médecin référent.

III.6. Évaluation des connaissances des patients

Durant cette partie, les connaissances des patients rencontrés en entretien sont comparées à celles des patients ayant reçu une greffe de CSH en 2021.

Seulement 4 patients ont répondu à ce questionnaire sur les 5 éligibles car un des patients n'a pas pu être vu pour ce 3^e entretien comme indiqué précédemment.

Par mesure de simplification pour les patients, nous avons considéré comme « traitement immunosuppresseur » le Cellcept® (mycophénolate mofétil), le Néoral® (ciclosporine) et le Jakavi® (ruxolitinib).

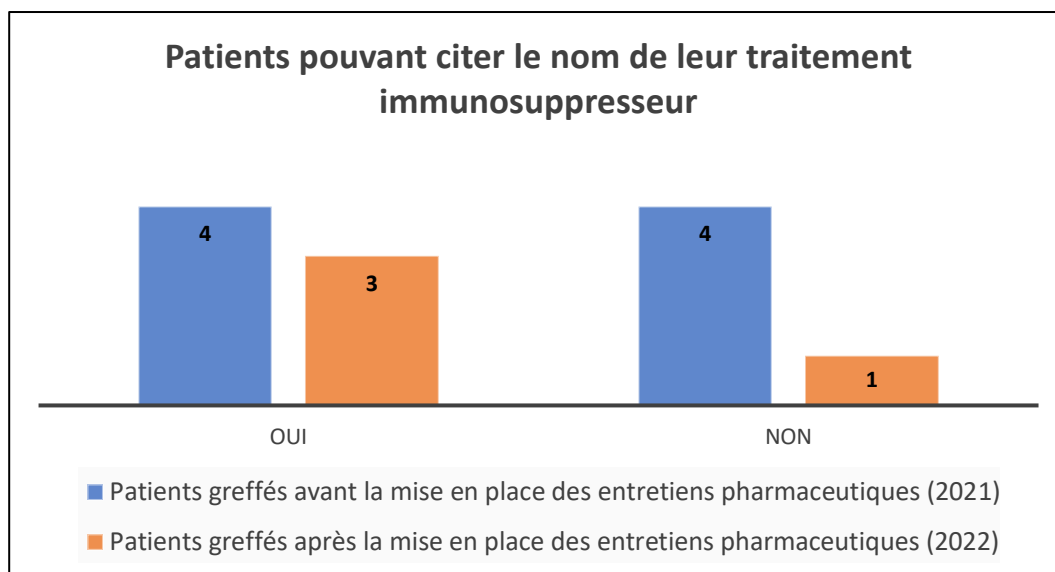


Figure 21 : Nombre de patients capables de citer le nom du traitement immunosuppresseur prescrit à la sortie d'hospitalisation de la greffe

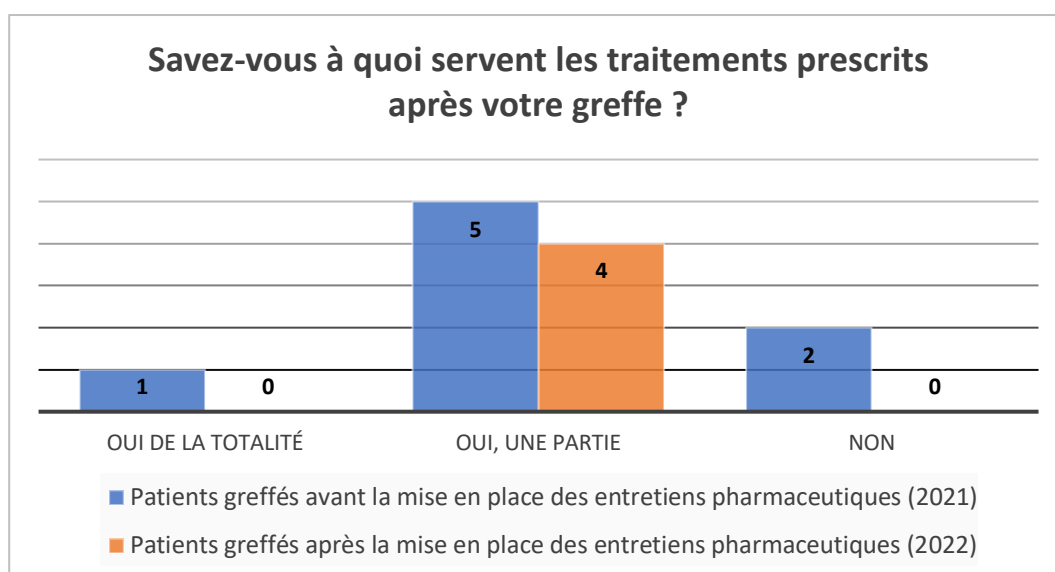


Figure 22 : Nombre de patient sachant l'indication des traitements prescrits après la greffe

Concernant la question de l'indication des traitements, les patients indiquent se rappeler généralement des médicaments qui ont été instaurés pour la prophylaxie ou le traitement de la GvH ainsi que pour la prophylaxie des infections. Les autres médicaments instaurés à la sortie de l'hospitalisation n'ont pas été évoqués par les patients vus en entretien.

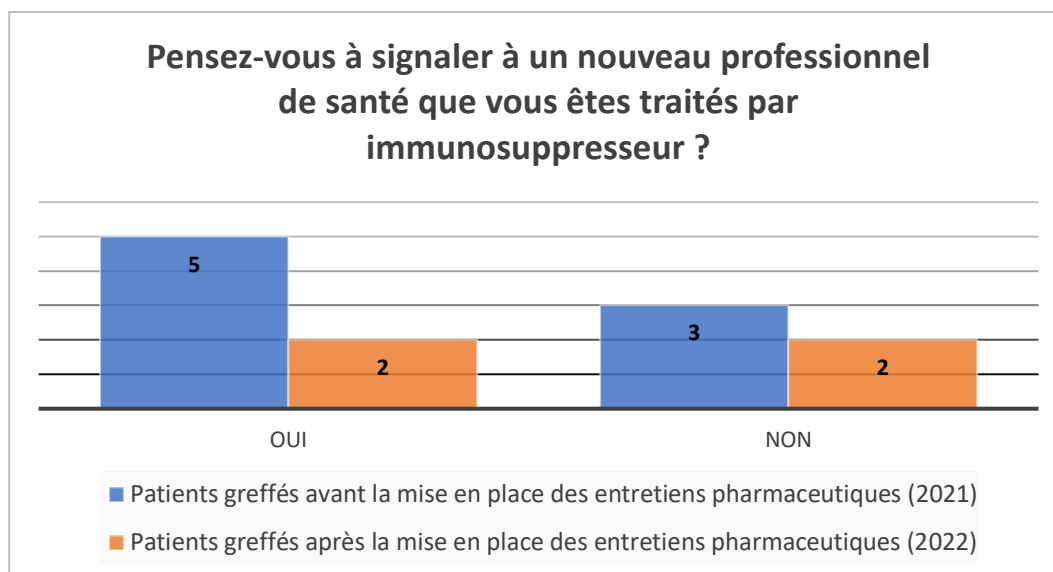


Figure 23: Nombre de patient se rappelant de la nécessité d'informer tout professionnel de santé de la greffe et de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur

La raison évoquée par les patients ayant répondu « non » à cette question est qu'ils bénéficient d'une prise en charge uniquement par les professionnels de santé du CHRU de Tours ou par l'officine de ville délivrant leurs traitements.

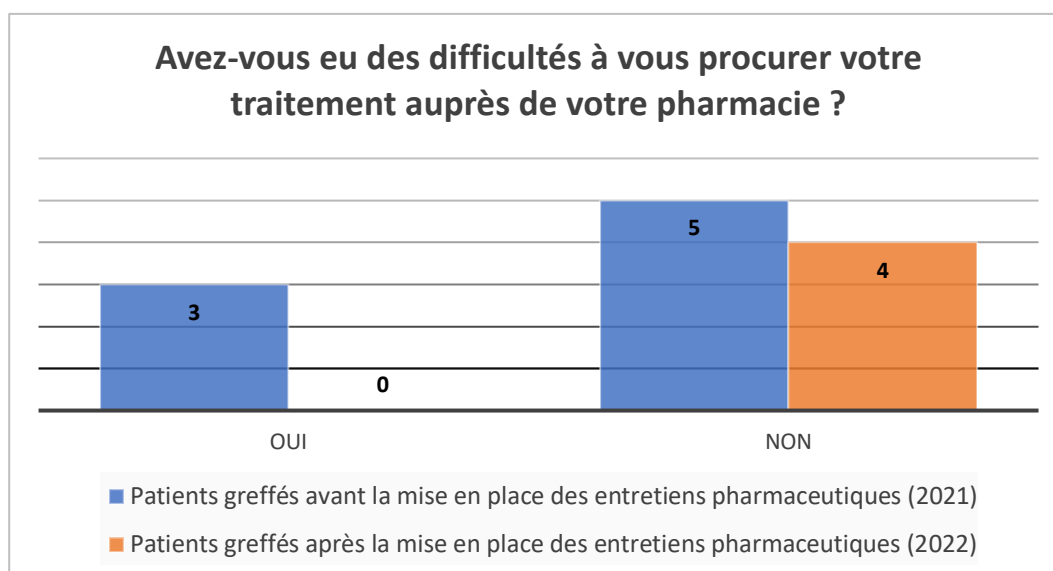


Figure 24 : Nombre de patient ayant eu des difficultés à se procurer son traitement à la sortie de son hospitalisation

Pour se procurer les traitements à l'officine, les patients évoquent certaines difficultés au début du traitement où ils ont dû attendre que la pharmacie commande le traitement.

Pour les deux prochaines questions, un patient était traité par corticoïdes pour le traitement de sa GvH en sortie d'hospitalisation, il n'a donc pas été pris en compte pour ces questions. Un traitement par ruxolitinib lui a ensuite été prescrit après sa sortie d'hospitalisation, les explications concernant son traitement lui ont donc été transmises en cours du 3^e entretien.

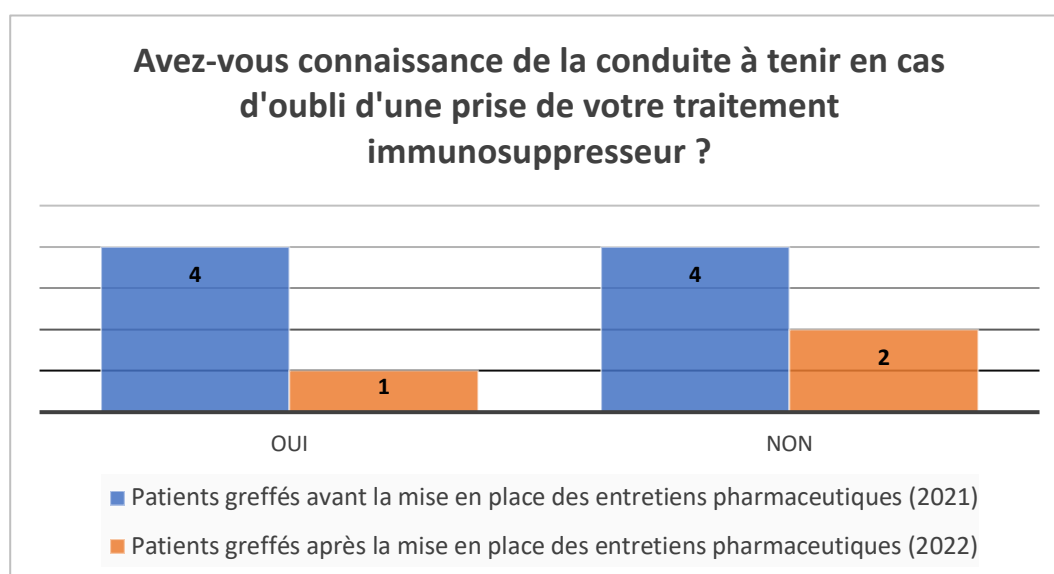


Figure 25 : Nombre de patient connaissant la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise du traitement immunosuppresseur

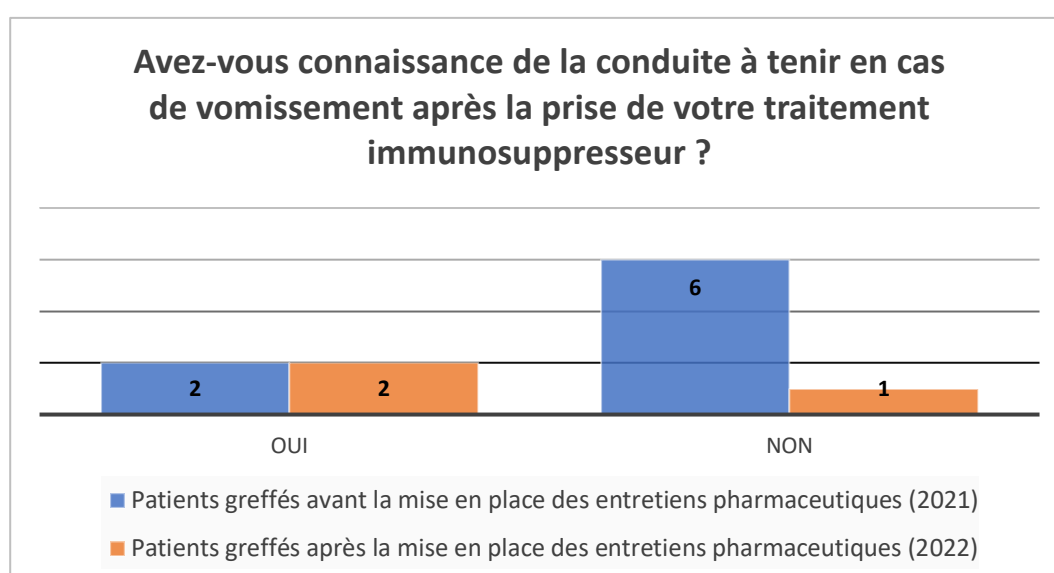


Figure 26: Nombre de patient connaissant la conduite à tenir en cas de vomissement après la prise du traitement immunosuppresseur

Les techniques évoquées par les patients afin d'éviter d'oublier la prise de leur traitement étaient :

- La réalisation d'un pilulier
- La mise en place d'une alarme notifiant de l'heure de la prise du traitement
- Laisser les traitements sur la table principale afin de les avoir toujours en vue
- Déléguer la gestion de leur traitement à la personne partageant leur foyer

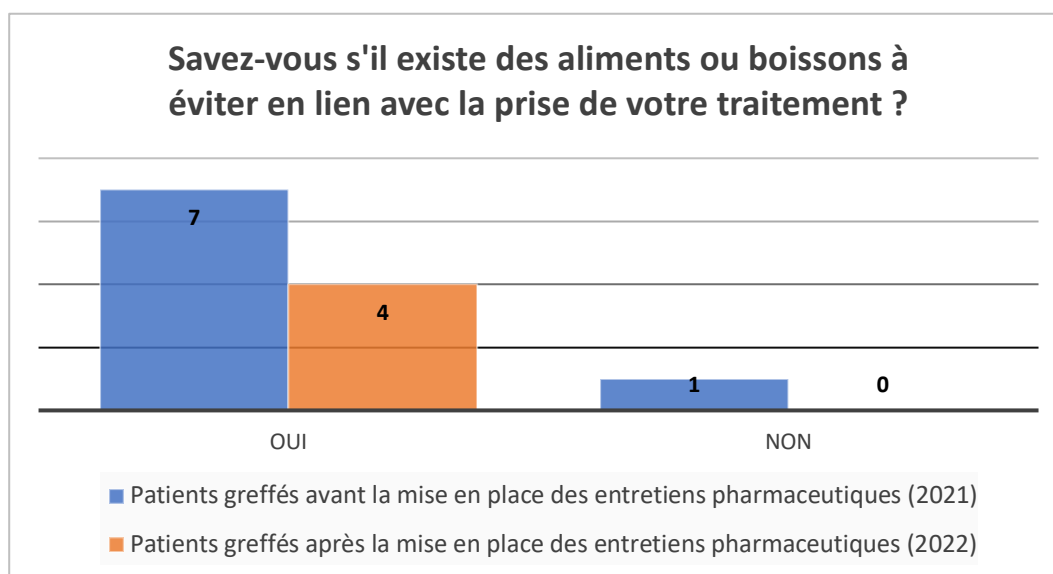


Figure 27: Nombre de patient étant en mesure de citer au moins aliment ou boisson à éviter avec leur traitement

Seulement 1 patient de 2021 n'a pas été en mesure de citer au moins un aliment ou une boisson à éviter avec son traitement. Le pamplemousse a été la réponse la plus donnée pour les deux groupes de patients étudiés.

Enfin, il a été demandé à chaque patient s'il y avait des situations durant lesquelles il ne se sentait pas à l'aise du fait de son traitement ou de sa greffe. Deux patients ont évoqué ne pas être à l'aise au cours de voyage ou de visite à leur famille car cela les perturbait dans leurs habitudes concernant la prise médicamenteuse et 3 patients ont évoqué ne pas être tout à fait à l'aise concernant l'alimentation autorisée avec leur greffe.

III.7. Satisfaction des patients ayant bénéficié des entretiens pharmaceutiques

Tous les patients interrogés ont jugé les entretiens pharmaceutiques et les fiches médicamenteuses utiles.

Nous avons demandé à chaque patient de donner une note de satisfaction concernant les différentes parties des entretiens, 1 étant la note la plus faible (sujet inintéressant ou inutile) et 5 la note la plus élevée (sujet très intéressant ou utile).

<u>Thèmes abordés</u>	<u>Moyenne des notes des patients</u>
Explication du protocole de conditionnement	3,5
Plan de prise médicamenteux des traitements de sortie d'hospitalisation	4,25
Modalités de prise du traitement	4,67
Que faire en cas d'effet indésirable	4
Que faire en cas d'oubli de prise des médicaments	4,33
Conseils hygiéno-diététique	4,33

Tableau 6 : Évaluation par les patients des thèmes abordés au cours des entretiens

Comme on peut le voir dans le Tableau 6, les patients ont été satisfaits des thèmes abordés au cours des différents entretiens. L'explication du protocole de conditionnement effectué au cours du premier entretien bénéficie d'une moins bonne moyenne que les autres thématiques notamment parce qu'un des patients a jugé cet entretien redondant avec les informations délivrée par l'IDE de coordination. Il s'agissait d'un entretien en début de mise en place.

IV. Discussion

IV.1. Analyse des résultats

Les patients interrogés greffés en 2021 n'ont pas perçu les bénéfices qu'auraient pu apporter un entretien pharmaceutique dans la gestion de leurs traitements. Cela s'explique principalement par l'existence d'un parcours patient déjà qualitatif et bien coordonné en allogreffe de CSH. Malgré cela, nous pouvons voir que les patients ayant bénéficié de ces entretiens sont satisfaits et qu'ils ont trouvé les fiches médicamenteuses ainsi que le plan de prise mis en place utiles dans leur quotidien.

Malheureusement, le faible nombre de patients interrogés ne permet pas d'évaluer l'efficacité de ses entretiens.

De plus, différents biais peuvent compromettre certaines réponses aux questionnaires. En effet, la plupart des patients qui ont reçu une greffe en 2021 ne sont plus traités par immunosuppresseurs, il est possible que certaines informations délivrées par l'équipe médicale au moment de l'instauration du traitement aient été oubliées.

Les patients greffés depuis mars 2022 ont complété le questionnaire au moment du 3^e entretien et les réponses concernant la satisfaction des entretiens ont été établies en présence de l'interne en pharmacie, ce qui a pu influencer les notes de satisfactions. Une remise du questionnaire de satisfaction à la fin de l'entretien afin de permettre aux patients de le compléter anonymement puis de le remettre au cours d'une prochaine consultation au médecin ou à l'IDE de coordination auraient surement permis une évaluation plus juste.

Au cours des premiers entretiens pré-greffe, les informations délivrées étaient redondantes avec celles délivrées par l'IDE de coordination ce qui explique la faible durée moyenne de ces entretiens (16,7 min). Il a été constaté un allongement de la durée de ceux-ci au cours du temps suite à la réorganisation des différentes interventions du pharmacien et de l'IDE.

De plus, il semble que les informations de conduite à tenir en cas de vomissement ou d'oubli de prise soient mieux appréhendées. Le circuit du médicament semble également être amélioré avec une meilleure connaissance des modalités de rétrocession.

IV.2. Les limites

Les principales limites de ce travail sont les difficultés rencontrées dans l'organisation de ces entretiens.

Afin de pouvoir intégrer les trois intervenants sur un même jour permettant d'obtenir un GHS intermédiaire, les disponibilités de chacun sont énumérées par mail. L'utilisation d'un agenda indiquant les disponibilités de chacun faciliterait la prise de rendez-vous par l'IDE de coordination.

De plus, il n'existe aucun temps pharmaceutique dédié à cette activité, à ce jour celle-ci est donc effectuée à moyens constants. Ainsi, le pharmacien doit trouver un temps disponible juxtaposé à son activité de routine, ne facilitant pas la coordination avec tous les intervenants du parcours patient.

Ce manque de temps pharmaceutique a rendu également difficile la validation du compte-rendu informatique associé au dossier du patient. Nous avons cependant pu proposer un exemple de compte-rendu commun des entretiens du pharmacien, de l'IDE de coordination et de la diététicienne répondant aux exigences de la loi. En effet, selon l'article R.112-1-2 du code de la santé publique (55), le compte-rendu d'hospitalisation doit contenir les éléments suivants :

- L'identification du patient, du médecin traitant ainsi que l'identification du professionnel de santé qui a pris en charge le patient avec les dates et modalités d'entrée et de sortie d'hospitalisation,
- Le motif d'hospitalisation,
- Une synthèse médicale du séjour,
- Les suites à donner, telles que les actes prévus et à programmer.

Le service informatique du CHRU a également été contacté afin de créer un libellé informatique de ce compte-rendu pour qu'il soit associé au dossier patient dans la partie « documentation médicale ».

Le suivi des différents entretiens a cependant été réalisé à ce jour sur des fichiers informatiques permettant d'avoir une traçabilité des informations échangées entre le patient et l'interne en pharmacie.

La valorisation de cet acte pourrait être un axe d'amélioration permettant d'identifier un temps spécifique.

Afin de pouvoir effectuer l'entretien avant la sortie d'hospitalisation, l'interne en pharmacie est contacté par l'IDE de coordination quelques jours avant la sortie du patient. L'ordonnance étant réalisée uniquement le jour de la sortie du patient afin d'adapter les traitements, le plan de prise utilisé au cours de l'entretien est effectué à partir des traitements en cours d'hospitalisation. Cet entretien ne se fait donc pas avec le plan de prise final. Un plan de prise effectué avec l'ordonnance de sortie du patient est ensuite envoyé à posteriori au patient par mail.

Pour un patient, l'entretien a bien été réalisé avec l'ordonnance de sortie. Afin d'effectuer le lien ville-hôpital prévu, cette ordonnance a été envoyée à la pharmacie d'officine du patient. Malheureusement, l'ordonnance de sortie du patient a été modifiée après l'entretien pharmaceutique ce qui a eu pour conséquence d'apporter une information erronée à l'officine du patient.

C'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer cet entretien après la réalisation de l'ordonnance de sortie finale par le médecin. Une meilleure communication est attendue à cette étape entre les différents professionnels de santé.

De plus, les traitements du patient sont réévalués chaque semaine en fonction de l'état clinique du patient et de son bilan sanguin. Le plan de prise réalisé au moment de la sortie d'hospitalisation du patient devient donc rapidement obsolète lors de ces venues en HDJ.

Enfin, du fait de l'absence de réponse clinique aux corticoïdes, un traitement par Jakavi® (ruxolitinib) a dû être instauré pour deux patients. Cette instauration s'étant effectuée après l'entretien pharmaceutique de fin d'hospitalisation, il n'a pas été possible d'expliquer les modalités d'approvisionnement particulières ainsi que les conseils pour ce traitement. C'est pourquoi les conseils associés à ce traitement ont été réalisés au cours du 3^e entretien en HDJ.

IV.3. Perspective

Afin d'avoir une traçabilité cette activité, il est essentiel de finaliser le compte-rendu des entretiens qui sera intégré au dossier médical du patient. Il pourrait également être bénéfique d'intégrer dans le circuit de prise en charge du patient, la réalisation d'une conciliation d'entrée (56) au début d'hospitalisation permettant ainsi de formaliser le bilan médicamenteux réalisé. Une conciliation de sortie pourrait également être réalisée afin de compléter le lien ville-hôpital et transmettre à la pharmacie d'officine du patient toutes les informations pertinentes relatives aux traitements instaurés au cours de l'hospitalisation.

L'autorisation d'accès précoce du ruxolitinib dans le traitement de la GvH a été validée après la mise en place de ce projet. Ce traitement ayant un circuit pharmaceutique particulier, la réalisation d'une « fiche médicamenteuse patient » serait bénéfique afin de sécuriser son utilisation.

Le plan de prise médicamenteux est un bon outil permettant d'expliquer la gestion des médicaments au patient. Afin d'accentuer cette autonomie, il pourrait être intéressant de demander au patient au cours de l'entretien de sortie d'hospitalisation, de réaliser un pilulier à l'aide de celui-ci.

Afin de pouvoir identifier une différence d'observance entre les patients qui ont suivi ces entretiens et de ceux greffés en 2021, l'évaluation de l'observance des patients a été

effectuée uniquement par la fréquence des oublis de prise médicamenteuse. Afin de réaliser une réelle évaluation du niveau d'observance des patients, il sera nécessaire dans la poursuite de ces entretiens, d'utiliser un questionnaire spécifique tel que celui de Girerd (57). Celui-ci évalue l'observance à l'aide de 6 questions simples.

Dans son atelier d'harmonisation de 2018, la SFGM-TC avait identifiée comme prioritaire la mise en place d'une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses au cours de l'hospitalisation. Par manque de temps pharmacien disponible, cette activité n'a pas encore été mise en place. Afin de pouvoir réaliser cette activité, il serait nécessaire d'intégrer un temps pharmacien dans le service, ce qui permettrait également de renforcer le lien déjà existant entre l'unité de soin et la pharmacie.

Enfin, afin de valoriser le travail de chaque intervenant, il sera nécessaire de finaliser la tarification du GHS « intermédiaire ». Une fois la tarification obtenue, un contrat entre le service d'HDJ et la pharmacie pourra être réalisé afin que chaque partie obtienne un financement à la hauteur de sa participation.

Conclusion

Le parcours des patients bénéficiant d'une allogreffe nécessite un encadrement rapproché et une coordination pluridisciplinaire. L'instauration de nombreux traitements et leurs adaptations tout au long de sa prise en charge le contraint à effectuer un apprentissage afin de devenir autonome dans la gestion de ses médicaments. C'est pourquoi nous avons conçu ces entretiens pharmaceutiques associés à des supports dédiés aux traitements à destination de ces patients et des professionnels.

Les patients ayant participé aux entretiens jugent utiles ces nouveaux temps pharmaceutiques ainsi que les supports mis à leurs dispositions. Malheureusement, le faible nombre de ces patients n'a pas permis de mettre en évidence l'impact du pharmacien dans l'amélioration des connaissances de leurs traitements.

A ce jour, le pharmacien doit se dégager du temps afin de réaliser ces entretiens ainsi que les comptes-rendus associés. Cette contrainte entraîne des difficultés organisationnelles notamment dans la prise de rendez-vous conjoint à l'IDE et la diététicienne ainsi que dans la traçabilité informatique de ces entretiens au sein du dossier patient.

C'est pourquoi afin de pérenniser cette activité, il est nécessaire d'obtenir des ressources humaines avec l'intégration d'un pharmacien clinicien dans le service d'UPSI.

Ainsi, la pérennisation de ces entretiens pharmaceutiques est essentielle afin de garantir la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient. Ces entretiens pharmaceutiques semblent appréciés, cependant certains patients nécessitent une prise en charge adaptée avec un accompagnement éducatif plus poussé notamment dans la compréhension des plans de prise et/ou la réalisation en pratique de piluliers. Pour ces patients, la création d'un programme d'éducation thérapeutique du patient pourrait être une solution.

Annexes

Annexe 1: Fiche de poche des compétences de posture en entretien de la SFPC

Mémo de poche : Compétences de posture en entretien



Ce mémo de poche est associé au mémo complet « Posture en entretien »

Postures à privilégier	Exemples d'éléments de langage
Environnement et posture physique	
Préparer l'entretien et s'y préparer	
Structurer l'entretien selon une séquence logique et selon le type (dirigé, semi-dirigé ou non dirigé)	
Si besoin et possible, passer la main à un collègue formé	
Préparer l'environnement pour se rendre disponible	
Demander si l'on dérange, proposer de repasser (à l'hôpital) ou au patient de revenir (à l'officine) si possible. Vérifier l'aptitude du patient à recevoir l'entretien	<i>Etes-vous disponible maintenant pour XX minutes ou pouvons-nous programmer un entretien plus tard ?</i>
Utiliser un lieu de mise en confiance plus adapté ou vérifier si l'entretien est possible	
Se placer à une distance acceptable, à côté du patient si possible	
S'asseoir, bras non croisés, être à la même hauteur que le patient afin de conserver le contact visuel, garder le corps tourné vers le patient, légèrement penché vers lui Prendre en compte la présence d'un accompagnant / aidant dans son positionnement	
Adopter une expression ouverte sur le visage, facilitée par des hochements de tête et des sourires	
Montrer que l'on est disponible pour le patient, ne pas montrer que l'on est pressé. Être attentif autant que faire se peut au rythme du patient et le respecter en fonction de ses propres contraintes	
Parler avec un débit donnant le temps au patient de comprendre le message, ajuster sa voix	
Préférer une posture collaborative, aider le patient à identifier ses propres ressources	<i>Selon vous, qu'est ce qui pourrait vous aider à... ?</i>
Rester à l'écoute (active) des mots et réactions du patient jusqu'à la fin de l'entretien	
Conduite de l'entretien	
Se présenter. Préciser que l'on fait partie de l'équipe, et que l'on est soumis au secret médical	<i>Bonjour, je suis Camille Dupont, pharmacien(ne)...</i>
Annoncer l'objectif de l'entretien, son déroulement, ainsi que sa durée approximative. Utiliser un brise-glace pour faciliter la parole	<i>Racontez-moi comment ça se passe à la maison quand vous avez mal ?</i>
Respecter la structure de l'entretien	
Annoncer au patient la prise de notes et son utilisation, maîtriser la trame d'entretien pour ne pas rompre le dialogue et la relation	<i>Je vais prendre quelques notes pour m'aider à faire la synthèse de notre entretien.</i>

Postures à privilégier	Exemples d'éléments de langage
Ecouter la situation, les problématiques, les demandes et les besoins du patient, explorer ses représentations et ses connaissances, identifier ses priorités, ressources et freins, observer son attitude (méfiance, anxiété...)	<i>Qui vous aide ? Qu'est-ce qui vous limite ?</i>
Adopter une attitude de non jugement, ne pas dire à la personne ce qu'elle devrait faire	
S'adapter au niveau de connaissance et de compréhension du patient, donner des informations en lien avec ses besoins	
Noter les questions et y revenir dans un second temps si nécessaire	<i>Je vous propose de noter vos questions et d'y revenir en fin d'entretien ou une autre fois.</i>
Savoir dire que l'on ne sait pas et que l'on va faire des recherches, être conscient de ses limites (techniques, émotionnelles), savoir diriger vers un autre professionnel de santé	<i>Je n'ai pas la réponse à cette question mais je vais me renseigner, je reviendrai vers vous.</i>
Apprendre à doser les interruptions et redirections, écouter le patient	
Utiliser des questions ouvertes pour ouvrir le débat, laisser le patient évoquer ses propres problématiques, et n'utiliser les questions fermées que pour vérifier des points précis	<i>Qu'est-ce qui vous amène à... ? En quoi... ? Comment... ?</i>
Utiliser les "comment" (pour analyser le comportement et ses processus)	<i>Comment gérez-vous vos traitements à la maison ?</i>
Utiliser des techniques permettant au patient de développer ses dires :	
* non verbal (sourire, hochement de tête)	
* reformulations	<i>En d'autres termes...Si j'ai bien compris...</i>
* relances simples	<i>Et ensuite ?, je vous écoute, pouvez-vous m'en dire plus ?, c'est-à-dire ?</i>
* écho-miroir ou reflet	<i>Patient : ces dernières années, j'ai été très stressé Soignant : stressé...</i>
* vérification synthèse	<i>Si je comprends bien...</i>
* respect des silences	
Reconnaître les émotions (celles du patient mais aussi ses propres émotions), faire une pause dans l'entretien pour les clarifier, verbaliser l'empathie et ses émotions en tant qu'intervenant, donner de l'espace au patient pour qu'il communique sur ses émotions, identifier les arguments sur lesquels rebondir pour travailler avec le patient, ne pas résoudre à la place du patient	<i>"Je vous sens en colère / triste aujourd'hui", "qu'est-ce que je peux faire pour vous aider ?"</i>
S'adapter au patient, utiliser les mêmes mots, la même syntaxe que lui (synchronie). Utiliser un langage simple et compréhensible : des phrases courtes, des mots simples et courants, des dessins simples, articuler, aborder les aspects pratiques	<i>Patient : si j'ai mal à la tête... Soignant : pour votre mal de tête... Patient : si j'ai des céphalées... Soignant : pour vos céphalées...</i>
Utiliser "Je" (personnel)	<i>Je vous propose...</i>
Mener l'entretien autour des problématiques du moment (ici et maintenant)	
Faire un résumé, à la fin d'un sujet spécifique d'exploration, pour en confirmer la compréhension avant de procéder à l'étape suivante	<i>Pour résumer ce que l'on vient d'aborder...</i>
Synthétiser, reformuler les idées à clarifier (dont le plan de soins) et éventuellement des objectifs	<i>En synthèse... Cette synthèse pourra être transmise à...</i>
Selon le type d'entretien, aider le patient à formuler un "engagement" clair, daté, précis et proposer de le suivre dans l'atteinte des objectifs énoncés	<i>Patient : Je pourrai faire cela Soignant : qu'est-ce qui vous aiderait ? puis reformuler les propositions du patient</i>
Remercier le patient	<i>Je vous remercie pour cet échange.</i>

	Compétences prioritaires
	Non applicable

Annexe 2 : Aide au recueil d'information durant la consultation pré-greffe

Nom du patient :	IPP :
Date entretien :	Pathologie :
Conditionnement :	Date de greffe prévue :
Nom de la pharmacie :	
Traitements chroniques avant la greffe :	
Utilisation de phytothérapie ou aromathérapie ?	

*Annexe 3 : Anticipation des interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies
administrées au cours du conditionnement (liste non exhaustive)*

<u>Chimiothérapie</u>	<u>Interactions médicamenteuses</u>
<u>Fludarabine</u>	- Pentostatine : majoration de la toxicité pulmonaire
<u>Busulfan</u>	- Itraconazole et métronidazole par augmentation des concentrations plasmatiques de busulfan
<u>Méthotrexate</u>	<p><u>Augmentation de la toxicité du méthotrexate par la diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) - Inhibiteur de la pompe à proton (IPP) - Ciclosporine - Ciprofloxacine - Ciprofloxacine - Pénicillines - Probenécide <p><u>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Triméthoprim seul ou associé au sulfaméthoxazole - Acide acétylsalicylique
<u>Melphalan</u>	- Ciclosporine et tacrolimus : détérioration importante de la fonction rénale par synergie des effets néphrotoxiques des deux substances.
<u>Cyclophosphamide</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Inducteurs enzymatiques (millepertuis, rifampicine, phénobarbital, carbamazépine) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque d'augmentation des concentrations plasmatique - Inhibiteurs enzymatiques (Azolé, thiotepa, aprépitant, jus de pamplemousse) :

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Risque de diminution de l'efficacité du traitement - Pentostatine : majoration de la toxicité pulmonaire
<u>Thiotepa</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur CYP 2B6 et 3A4 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du thiotepa et une diminution potentielle des concentrations de son métabolite actif - Inducteurs enzymatiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Peuvent intensifier le métabolisme du thiotépa et ainsi entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif. - Phénytoïne : risque d'exacerbation de convulsion en raison de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne

Annexe 4 : Fiche pharmacien de la ciclosporine

Fiche pharmacie : Ciclosporine (Neoral®)

Immunosuppresseur

- Anticalcineurines : inhibe la production et la libération de lymphokines notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T)

Indications :

- Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH).

Posologie :

- Traitement à débiter la veille de la greffe
- Dose initiale : 3 mg/kg administré en 2 prises à 12h intervalle

Surveillance des concentrations sanguines de ciclosporine

- Taux résiduel (avant prise) : 100-300 µg/L

Si oublie d'une prise

- Oubli <6h : prendre la dose sans décaler l'heure de la prochaine prise
- Oubli >6h : sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle

Si vomissement :

- Si vomissement dans la demi-heure suivant la prise : reprendre une dose
- Si vomissement après la demi-heure suivant la prise : ne pas reprendre une dose

Pharmacocinétique :

- Biodisponibilité = 20-50%
- Substrat et inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, des protéines de transport des anions organiques (OATP)

Effets indésirables

<u>Effets indésirables</u>	<u>Recommandations</u>
Hypomagnésémie	Ciclosporine augmente la clairance du magnésium ➔ Apport de magnésium
Infections	Antibioprophylaxie
Néphrotoxicité	Surveillance de la fonction rénale Nécessité d'une bonne hydratation
Hépatotoxicité	Peut entraîner une hyperbilirubinémie et une augmentation des transaminases
HTA	Surveillance régulière de la pression artérielle ➔ Possibilité d'instaurer un traitement antihypertenseur
Hirsutisme	
Tremblements	
Hypertrophie gingivale	Bonne hygiène bucco-dentaire
Hyperuricémie	Aliments à éviter : <ul style="list-style-type: none"> - Abats : ris de veau, rognons, foie etc. - Charcuteries - Viandes séchées Boire 2 L d'eau par jour Réduire l'alcool
Hyperglycémie	Surveillance glycémique rapproché notamment chez le patient diabétique

Interactions : (liste non exhaustive)

<u>Traitements qui diminuent le taux de ciclosporine</u>		<u>Traitements qui augmentent le taux de ciclosporine</u>	
<u>Inducteurs CYP3A4</u>	<u>Inducteurs glycoprotéine P</u>	<u>Inhibiteurs CYP 3A4</u>	<u>Inhibiteurs glycoprotéine P</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptique : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - Millepertuis - Terbinafine - Rifampicine 		<ul style="list-style-type: none"> - Métoclopramide - Contraceptifs oraux - Méthylprednisolones (forte dose) - Allopurinol - Colchicine - Antifongiques azolés - Amiodarone - Jus de pamplemousse - Macrolides - Inhibiteur calcique : vérapamil, diltiazem, nicardipine 	

Des effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments : augmentation de l'exposition aux inhibiteurs de la HMG-COA réductase → réduire les doses des statines chez les patients traités par ciclosporine.

Règle hygiéno-diététique :

- La consommation concomitante de pamplemousse et de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la ciclosporine
- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire (dû à l'hypertrophie gingivale)
- Limiter son exposition au soleil : utilisation de crème solaire à indice de protection élevé
 - Augmente du risque de cancer de la peau

Vaccin

Vaccins recommandés :

- Pneumocoque
- Grippe saisonnière
- Hépatite B
- Haemophilus influenzae
- DTP (Diphtérie- Tétanos- Poliomyélite)

Contre-indication aux vaccins vivants atténués

- Fièvre jaune
- Zostavax® (Vaccin contre le zona)

Fiche pharmacie mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Mécanisme d'action

Immunosuppresseur : inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase -> inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanine.

Indication

- Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) (Hors AMM)

Administration

Posologie : 30mg/kg/J

A prendre deux fois par jour, matin et soir au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés ou ouvrir les gélules (pas d'influence de l'alimentation sur l'efficacité du traitement)

Si oublie d'une prise

- Oubli <6h : prendre la dose sans décaler l'heure de la prochaine prise
- Oubli >6h : sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle

Si vomissement :

- Si vomissement dans la demi-heure suivant la prise : reprendre une dose
- Si vomissement après la demi-heure suivant la prise : ne pas reprendre une dose

Chez l'insuffisant rénale chronique : la dose quotidienne ne doit pas dépasser 2g

Effets indésirables

<u>Effets indésirables</u>	<u>Recommandation</u>
<ul style="list-style-type: none">- Leucopénie- Anémie- Thrombocytopénie	NFS contrôlée régulièrement
Troubles digestifs : <ul style="list-style-type: none">- Douleur abdominale- Constipation/diarrhée- Nausée/vomissement	Instauration d'un traitement si besoin
Risques d'infections	Consulter son médecin si symptômes évocateurs d'une infection
Lymphome et tumeurs malignes (cutanées)	Minimiser l'exposition au soleil et aux rayons UV : porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé

Pharmacocinétique

Le mycophénolate mofétil est transformé en MPA (Acide mycophénolique = métabolite actif)

Cycle entéro-hépatique : après métabolisation du MPA, une partie de des métabolites subissent un cycle entéro-hépatique et sont reconvertis en MPA donnant lieu à un 2^e pic de concentration plasmatique de MPA.

Interactions : (liste non exhaustive)

<u>Diminution de l'effet</u>	Médicaments impactant le cycle entéro-hépatique : <ul style="list-style-type: none">- Cholestyramine- Ciclosporine (attention un arrêt de la ciclosporine entraîne des augmentations des concentrations en MPA)- Antibiotiques : <u>Fluororoquinolone</u>, amoxicilline
	Antiacides et inhibiteurs de la pompe à proton
	Rifampicine
	<u>Telmisartan</u>
	<u>Sévélamer</u> : Administrer <u>Cellcept®</u> au moins 1h avant ou 3h après la prise de <u>sévélamer</u>
	Aciclovir : compétition au niveau de la sécrétion tubulaire :
<u>Augmentation de l'effet</u>	<u>Isavuconazole</u>

Contre-indication aux vaccins vivants atténués

- Fièvre jaune
- Zostavax® (Vaccin contre le zona)

Annexe 6 : Questionnaire effectué au cours du 3^e entretien pour patients ayant reçu une allogreffe de CSH

- Nom : _____
- Prénom : _____
- Date de naissance : ____/____/____

1. Votre traitement immunosuppresseur comporte depuis votre sortie d'hospitalisation :

- ☐ Cellcept® (Mycophénolate mofétil)
- ☐ Néoral® (Ciclosporine)
- ☐ Autre immunosuppresseur
Lequel : _____
- ☐ Je ne sais pas

2. Savez-vous à quoi servent les traitements prescrits après votre greffe ?

- ☐ Non, je ne sais pas à quoi servent mes traitements
- ☐ Je connais l'utilité d'une partie de mes traitements
- ☐ Oui, je connais à quoi sert tous mes traitements

3. Lorsque vous allez chez un nouveau professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste ...), pensez-vous à lui signaler que vous êtes traité par immunosuppresseur ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

4. Avez-vous eu des difficultés à vous procurer votre traitement à votre pharmacie ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

5. Avez-vous connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise de votre traitement immunosuppresseur ?

☐ Oui
Si oui, laquelle : _____

☐ Non

6. Avez-vous mis en place des techniques pour limiter les oublis de prise ?

☐ Oui
Si oui, lesquels : _____

☐ Non

7. Connaissez-vous la conduite à tenir en cas de vomissement après la prise de votre traitement par immunosuppresseur ?

☐ Oui
Si oui, laquelle : _____

☐ Non

8. Avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement ?

☐ Non

☐ Oui
Si oui à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ?

☐ 1 fois par semaine

☐ Plus d'une fois par semaine

☐ 1 fois par mois

9. Savez-vous s'il existe des aliments ou des boissons à éviter en lien avec la prise de votre traitement immunosuppresseur

☐ Oui
Si oui, lesquelles : _____

☐ Non

10. Existe-t-il des situations durant lesquelles vous ne vous sentez pas à l'aise du fait de vos traitements ou de la greffe ?

- ☐ Voyage
- ☐ Automédication
- ☐ Alimentation autorisée ou non
- ☐ Je suis à l'aise dans toutes ces situations
- ☐ Autre : _____

Satisfaction des entretiens pharmaceutiques

11. Avez-vous trouvé utile l'entretien effectué par le pharmacien avant votre sortie de l'hôpital ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- Si non, pourquoi : _____

12. Merci de noter votre satisfaction concernant les thèmes abordés durant les entretiens pharmaceutiques.

1 étant la note la plus faible (sujet inintéressant) et 5 la note la plus haute (sujet très intéressant)

	1	2	3	4	5
Explication protocole de conditionnement					
Plan de prise médicamenteux des traitements de sortie d'hospitalisation					
Modalités de prise du traitement					
Que faire en cas d'effet indésirable					
Que faire en cas d'oubli des médicaments					
Conseils hygiéno-diététique					

13. Auriez-vous souhaité que d'autres thèmes soient abordés ?

- ☐ Oui
- Si oui, lesquels : _____
- ☐ Non

14. Êtes satisfait des fiches de traitements immunosuppresseurs remises durant l'entretien ?

☐ Oui

☐ Non

Si non, pourquoi : _____

15. Avez-vous des commentaires ou suggestions d'amélioration à faire ?

Annexe 7 : Questionnaire pour les patients ayant reçu une allogreffe de CSH avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques

Ce questionnaire aborde les traitements qui vous ont été prescrits à la sortie de votre hospitalisation après votre greffe

- Nom : _____
- Prénom : _____
- Date de naissance : ____/____/____
- Date de votre greffe : ____/____/____

1. Votre traitement immunosuppresseur comportait :

- ☐ Cellcept® (Mycophénolate mofétil)
- ☐ Néoral® (Ciclosporine)
- ☐ Autre immunosuppresseur
Lequel : _____
- ☐ Je ne sais pas

2. Savez-vous à quoi servaient les traitements prescrits après votre greffe ?

- ☐ Non, je ne sais pas à quoi servaient mes traitements
- ☐ Je connais l'utilité d'une partie de mes traitements
- ☐ Oui, je sais à quoi servaient tous mes traitements

3. Lorsque vous alliez chez un nouveau professionnel de santé (médecin, pharmacien, dentiste ...), pensiez-vous à lui signaler que vous étiez traité par immunosuppresseur ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

4. Aviez-vous rencontré des difficultés à vous procurer votre traitement à votre pharmacie ?

☐ Oui

☐ Non

5. Aviez-vous connaissance de la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise de votre traitement immunosuppresseur ?

☐ Oui

Si oui, laquelle : _____

☐ Non

6. Aviez-vous mis en place des techniques pour limiter les oublis de prise ?

☐ Oui

Si oui, lesquels : _____

☐ Non

7. Connaissiez-vous la conduite à tenir en cas de vomissement après la prise de votre traitement par immunosuppresseur ?

☐ Oui

Si oui, laquelle : _____

☐ Non

8. Durant votre traitement, avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement ?

☐ Non

☐ Oui

Si oui à quelle fréquence cela vous est-il arrivé ?

☐ 1 fois par semaine

☐ Plus d'une fois par semaine

☐ 1 fois par mois

9. Durant votre traitement, saviez-vous s'il existe des aliments ou des boissons à éviter en lien avec la prise de votre traitement immunosuppresseur

- ☐ Oui
Si oui, lesquelles : _____
- ☐ Non

10. Existe-t-il des situations durant lesquelles vous ne vous sentiez pas à l'aise du fait de vos traitements ou de la greffe ?

- ☐ Voyage
- ☐ Automédication
- ☐ Alimentation autorisée ou non
- ☐ J'étais à l'aise dans toutes ces situations
- ☐ Autre : _____

11. Auriez-vous été intéressé par un entretien avec un pharmacien avant votre sortie de l'hôpital ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quel(s) thème(s) auriez-vous aimé que le pharmacien aborde avec vous ?

- ☐ Modalités de prise (à jeun ? espacer de plusieurs heures ?)
- ☐ Que faire en cas d'effet indésirables
- ☐ Que faire en cas d'oubli
- ☐ Conseils hygiéno-diététique (régime alimentaire, précautions à prendre à la maison)
- ☐ Autre : _____

12. Auriez-vous trouvé utile que l'on vous donne à la sortie d'hospitalisation des fiches explicatives de votre traitement (Modalités de prise, effets indésirables) ou un plan de prise quotidien avec l'ensemble de vos traitements ?

☐ Oui

☐ Non

13. Avez-vous des commentaires à faire ?

Merci de nous faire parvenir les réponses à ce questionnaire par mail à l'adresse suivante :
questionnaire.allogreffe@gmail.com

Annexe 8 : Exemple du tableau de synthèse du conditionnement par TBF

<u>Jours</u>	<u>Traitement</u>	<u>Prévention GvH</u>	<u>Effets secondaires principaux</u>	<u>Autres</u>
J-7	Thiotepa IV 1h		<u>Fludarabine</u> : neutropénie, thrombopénie, anémie, infection, nausée, vomissement, mucites <u>Bulsulfan</u> : Nausées, vomissement, diarrhées, mucite, convulsions <u>Thiotepa</u> : nausées, vomissements, douleur abdominale, perte de cheveux, cystite hémorragique	Clonazepam (Rivotril®) IV en prévention du risque de convulsion du busulfan de J-6 à J-3 Prévention nausée et vomissements
J-6	Thiotepa IV 1h			
J-5	Fludarabine IV 30 min + Busulfan IV 3h			
J-4	Fludarabine IV 30 min + Busulfan IV 3h			
J-3	Fludarabine IV 30 min + Busulfan IV 3h			
J-2	Fludarabine IV 30 min			
J0	Grefe		Peu de réaction, parfois frissons, fièvre, érythème	
J+3		Cyclophosphamide IV 4h	<u>Cyclophosphamide</u> : toxicité urinaire (cystite hémorragique) Immunosuppression (effet rechercher)	Prévention nausée et vomissement
J+4		Cyclophosphamide IV 4h		Mesna® : protection de la vessie Hyperhydratation
J+5		Ciclosporine IV + cellcept® (IV ou oral)	<u>Ciclosporine</u> : infection, tremblement, développement excessif des poils, hypertension artérielle <u>Cellcept®</u> : infection, diarrhée, vomissement	Instauration en perfusion puis relai en comprimé pour la sortie. Ne pas prendre de jus de pamplemousse.

Annexe 9 : Fiche patient "Mon traitement par mycophénolate (Cellcept®) "

Mon traitement par mycophénolate (Cellcept®)

A quoi sert mon traitement ?

La mycophénolate est un traitement immunosuppresseur.
Il empêche vos cellules ainsi que celle du donneur de s'attaquer entre elles,
il diminue ainsi le risque de maladie de greffon contre l'hôte.

Quand prendre mon médicament ?

En 2 prises par jour à 12h d'intervalle, à la même heure chaque jour,
pendant ou en dehors des repas.

Avaler les gélules/comprimés avec 20 cl d'eau.

Ne pas ouvrir les gélules ou écraser les comprimés.
Lavez-vous les mains après la prise.

Ne pas laisser à portée des enfants.



Mes heures de prise sont : Matin =

Soir =

Que dois-je faire en cas d'oubli ?



Si vous vous rendez compte de votre oubli dans les **6 heures** suivant
l'horaire de votre prise habituelle, prenez votre médicament.

Dans le cas contraire, sautez la prise oubliée et attendez votre
prochaine prise.



Ne doublez pas la dose à la prise suivante

Et si je vomis après la prise de mon traitement ?

Si les vomissements se produisent **dans les 30 minutes** après la prise : reprendre la dose habituelle.

Si les vomissements se produisent **au-delà de 30 minutes** après la prise : ne pas reprendre le médicament, attendre la prise suivante



Quand contacter mon médecin ?

- Fièvre supérieure à 38°C
- Douleurs abdominales
- Vomissements répétés
- Saignements ou ecchymoses inexpliqués



Le suivi de mon traitement

- Des prises de sang régulières vous seront prescrites permettant :
 - Un contrôle de vos cellules sanguines
 - Un contrôle de votre fonction rénale

Quelques conseils

- Limitez l'exposition au soleil : portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire à indice de protection élevé
- Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien avant tout recours à l'**automédication** (antiacide, pansement gastrique, phytothérapie) afin de ne pas modifier l'équilibre de votre traitement.



Tous les professionnels de santé doivent être informés que vous êtes traité par mycophénolate



Pensez à ouvrir un dossier pharmaceutique auprès de votre pharmacien
Informez votre médecin en cas de désir de grossesse

Mon traitement par ciclosporine (Neoral®)

A quoi sert mon traitement ?

La ciclosporine est un traitement immunosuppresseur. Il empêche vos cellules ainsi que celle du donneur de s'attaquer entre elles, il diminue ainsi le risque de maladie de greffon contre l'hôte.

Quand prendre mon médicament ?

En 2 prises par jour à 12h d'intervalle, à la même heure chaque jour, pendant ou en dehors des repas.

Avaler les capsules avec 20 cl d'eau. (Ne jamais prendre votre traitement avec du jus de pamplemousse)

Ne pas ouvrir les capsules et lavez-vous les mains après la prise

Ne pas laisser à portée des enfants.



Mes heures de prise sont : Matin =

Soir =

Que dois-je faire en cas d'oubli ?



Si vous vous rendez compte de votre oubli dans les **6 heures** suivant l'horaire de votre prise habituelle, prenez votre médicament.

Dans le cas contraire, sautez la prise oubliée et attendez votre prochaine prise.



Ne doublez pas la dose à la prise suivante

Et si je vomis après la prise de mon traitement ?

Si les vomissements se produisent **dans les 30 minutes** après la prise : reprendre la dose habituelle.



Si les vomissements se produisent **au-delà de 30 minutes** après la prise : ne pas reprendre le médicament, attendre la prise suivante

Quand contacter mon médecin ?

- Fièvre supérieure à 38°C
- Douleurs abdominales



Le suivi de mon traitement

- Des prises de sang régulières vous seront prescrites permettant :
 - Un suivi des **concentrations de ciclosporine** dans le sang afin d'adapter au mieux votre traitement
 - Un contrôle de votre fonction rénale
- Une prise de la tension artérielle doit être effectuée régulièrement

Quelques conseils

- Ne consommez pas de **pamplemousse** ou de jus de pamplemousse
- Faites attention à votre **hygiène bucco-dentaire** (consultation régulière chez votre dentiste)
- **Limitez l'exposition au soleil** : portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire à indice de protection élevé
- Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien avant tout recours à l'**automédication** afin de ne pas modifier l'équilibre de votre traitement.



Tous les professionnels de santé doivent être informés que vous êtes traité par ciclosporine



Pensez à ouvrir un dossier pharmaceutique auprès de votre pharmacien
Informez votre médecin en cas de désir de grossesse

Annexe 11 : Plan de prise médicamenteux



**Votre plan de prise suite à votre entretien
pharmaceutique au CHRU Bretonneau le 30 juin
2022**

Nom Prénom	
Date de Naissance	

Prévention des infections

Traitement de la GVH

Supplémentation

Traitement habituel

Médicament	Dosage	A quoi ça sert ?	Vous devez prendre votre médicament :					
			Matin	Midi	Après-midi	Soir	Commentaires	
Prednisone	20 mg	Traitement de la GVH	4 comprimés (soit 80 mg)	4 comprimés (soit 80 mg)			A prendre de préférence pendant le repas	
Budesonide	3 mg	Traitement de la GVH	3 gélules (soit 9 mg)				A prendre de préférence 30 min avant le repas	
Clobetasol (Dermoval®)		Traitement de la GVH cutanée						1 application 2 fois par jour
Sulfaméthoxazole - Triméthoprim (Bactrim®)	800/160 mg	Prévention de la pneumocystose	1 comprimé 3 fois par semaine : Lundi - Mercredi - Vendredi					A prendre de préférence pendant le repas
Lederfoline	25 mg	Prévention toxicité hématologique du Bactrim®	1 comprimé par semaine (le dimanche)					
Valaciclovir (Zelitrex®)	500 mg	Prévention des infections virales	1 comprimé			1 comprimé	Pendant ou a distance des repas	
Amoxicilline	500 mg	Prévention des infections bactériennes	1 gélule				Pendant ou a distance des repas	
Posaconazole	100 mg	Prévention des infections fongiques	3 comprimés (Soit 300 mg)				A prendre pendant ou en dehors des repas Traitement à dispensation hospitalière	
Acide ursodésoxycholique (Delursan®)	500 mg	Protection hépatique	1 comprimé	1 comprimé		1 comprimé	A prendre de préférence pendant le repas	
Lansoprazole	30 mg	Traitement de l'acidité gastrique				1 comprimé	A prendre de préférence 30 min avant le repas	
Amlodipine	5 mg	Traitement de l'hypertension artérielle	1 gélule				Pendant ou a distance des repas Un contrôle de la tension artérielle régulier est recommandé	
Métoclopramide (Primperan®)	10 mg	Traitement des nausées et vomissements	1	1		1	A prendre si nausées et vomissement	
Paracétamol	1g	Douleur	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	A prendre si douleurs toutes les 6 heures	
Uvedose	200 000 UI	Supplémentation en vitamine D	1 ampoule tous les 3 mois					
Magne B6		Supplémentation en magnésium et vitamine B6						1 à 3 prises par jour si crampes
Ezetimibe	10 mg	Traitement de l'hypercholestérolémie	1 comprimé par jour					A prendre pendant ou en dehors des repas
Questran®	4g	Traitement de l'hypercholestérolémie	1 sachet par jour					
Apixaban (Eliquis®)	2,5 mg	Anticoagulant	Ne pas reprendre sans avis médical					
Kardegic®	160 mg	Fluidifie le sang	Ne pas reprendre sans avis médical					
Bains de bouche bicarbonate		Ulcération buccale	1	1	1	1		

Bibliographie

1. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/23-hematopoiese-cellules-souches-hematopoietiques-facteurs-de-croissance>
2. Quand nos cellules sommeillent : quiescence et renaissance | Institut Curie [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/page/quand-nos-cellules-sommeillent-quiescence-et-renaissance>
3. La moelle osseuse - La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/La-moelle-osseuse>
4. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0>
5. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 1 déc 2008;112(12):4371-83.
6. Hequet O. Les différentes modalités de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques. *Transfus Clin Biol*. avr 2011;18(2):230-4.
7. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized Trial of Bone Marrow Versus Lenograstim-Primed Blood Cell Allogeneic Transplantation in Patients With Early-Stage Leukemia: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. févr 2000;18(3):537-537.
8. 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.
9. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 12 févr 2015;125(7):1189-97.
10. plan_2017-2021_pour_la_greffe_de_cellules_souches_hematopoietiques.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-
2021_pour_la_greffe_de_cellules_souches_hematopoietiques.pdf

11. 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.
12. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Iseki T, Hirabayashi N, et al. Allogeneic myeloablative transplantation for patients aged 50 years and over. *Bone Marrow Transplant*. juill 2004;34(1):29-35.
13. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoablation for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood*. 1 févr 1998;91(3):756-63.
14. AFSOS. Nausées et vomissements radio-induits (NVRI). 16 déc 2016;37.
15. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 29 oct 2014;5(4):e0028.
16. 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)*. janv 2019;106(1):S1-9.
17. Jaksch M, Mattsson J. The Pathophysiology of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Scand J Immunol*. 2005;61(5):398-409.
18. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 4 sept 2007;2:35.
19. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 janv 2016;22(1):4-10.
20. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1 févr 1990;75(3):555-62.
21. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al.

Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* févr 2014;49(2):168-73.

22. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 20 mars 1986;314(12):729-35.

23. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlach 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.

24. jakavi_ap33_decision_et_avisdef_ct.pdf [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/jakavi_ap33_decision_et_avisdef_ct.pdf

25. ATU/RTU - Jakavi - ANSM [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/jakavi-5-mg-comprime>

26. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1 févr 2011;25(1):101-16.

27. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 1 août 2016;22(8):505-14.

28. Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* avr 2016;51(4):573-80.

29. EBMT_Handbook2012_CHAP12.pdf [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://ebmtonline.forumservice.net/media/12/tex/content_alt/EBMT_Handbook2012_CHAP12.pdf

30. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant.* avr 2008;41(8):743-7.

31. Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear JB, Souchet L, et al. Prophylaxie

antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). janv 2020;107(1):S1-6.

32. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 21 déc 2017;377(25):2433-44.

33. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 1 sept 2016;71(9):2397-404.

34. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

35. DEFITELIO 80 mg/ml (défibrotide) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289340/fr/defitelio-80-mg/ml-defibrotide

36. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA Compatibility on Engraftment of Bone Marrow Transplants in Patients with Leukemia or Lymphoma. N Engl J Med. 26 janv 1989;320(4):197-204.

37. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. avr 2013;48(4):537-43.

38. 8th edition of FACT-JACIE Standards [Internet]. EBMT. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>

39. Carnet_post-greffe_Adulte_Numerique_2021.pdf [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.sfgm-tc.com/images/remboursements/Carnet_post-greffe_Adulte_Numerique_2021.pdf

40. Arrêté du 28 février 2020 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L.162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, obstétrique et odontologie ou ayant une activité

d'hospitalisation à domicile - Légifrance [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000041661434>

41. instruction_dgos.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgos.pdf

42. sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf

43. Mémo-SFPC-La-posture-en-entretien-20220214.pdf [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Me%CC%81mo-SFPC-La-posture-en-entretien-20220214.pdf>

44. Place du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients allogreffés [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Bonnet.pdf>

45. Place du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients allogreffés [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Bonnet.pdf>

46. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

47. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

48. Drugs.com | Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects [Internet]. Drugs.com. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/>

49. Thériaque [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

50. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 100 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67194943&typedoc=R>

51. Résumé des caractéristiques du produit et notice cellcept [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community->

register/2022/20220216154660/anx_154660_fr.pdf

52. Transplant Medications | LHSC [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lhsc.on.ca/multi-organ-transplant-program/transplant-medications>

53. Patient and Family Education Materials, Ciclosporin (Neoral® or Sandimmun®) [Internet]. Children's Minnesota. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <http://www.childrensmn.org/educationmaterials/childrensmn/article/15663/cyclosporine/>

54. L'anonymisation de données personnelles | CNIL [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/lanonymisation-de-donnees-personnelles>

55. Article R1112-1-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032924484

56. Nice CRC. SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux. :16.

57. Test d'évaluation de l'observance Girerd [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <http://cerpha.com/wp-content/uploads/2022/03/questiongirerdFR.pdf>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Thomas BOCCASSINI

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21809716

N° Thèse : 68

Nom et Prénom : BOCCASSINI Thomas

Sujet : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : mise en place d'entretiens pharmaceutiques au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours


Tours, le : 21/11/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :

Le Doyen



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

BOCCASSINI THOMAS	N°68
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p style="text-align: center;">Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : mise en place d'entretiens pharmaceutiques au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours</p>	
<p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des patients complexes dont la prise en charge nécessite l'instauration de nombreux traitements. Les chimiothérapies administrées au cours du conditionnement suivies de l'instauration de traitements immunosuppresseurs en prophylaxie de la réaction de greffon contre l'hôte font de ces patients une population à risque de développer de nombreuses complications. L'observance médicamenteuse ayant un impact important sur la guérison et la prévention de ces complications, il est primordial d'apporter au patient les outils nécessaires pour une adhésion médicamenteuse optimale.</p> <p>L'objectif de ce travail de thèse a été de concevoir des entretiens pharmaceutiques à destination des patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, afin d'enrichir la pluridisciplinarité de la prise en charge de ces patients et contribuer à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.</p> <p>Depuis leur mise en place en 2022, 7 patients ont pu bénéficier de ces entretiens et leurs premiers retours sont satisfaisants. Toutefois, celle-ci s'est accompagnée de certaines difficultés organisationnelles et logistiques. Ainsi, afin de pérenniser cette activité, l'intégration d'un temps pharmacien dans le service semblerait être une solution et permettrait également de renforcer les liens déjà existant entre l'unité de soin et la pharmacie.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Pharmacie clinique, Onco-hématologie, entretien pharmaceutique, allogreffe, cellules souches hématopoïétiques, traitement immunosuppresseur, conditionnement de greffe</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Dr FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Maître de conférences Universitaire, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Dr ANDRE Virginie, Directrice de thèse, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Tours</p> <p>Dr NAVAS- HOUSSAIS Dominique, Maître de conférences Universitaire, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHU de Nantes</p> <p>Dr VILLATE Alban, Médecin Praticien Hospitalier, CHRU de Tours</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 7 octobre 2022 à l'UFR de pharmacie de Tours</p>	